

**СОВРЕМЕННЫЕ
НЕЙРОПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА
В КЛИНИКЕ ПСИХИЧЕСКИХ
И НЕРВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**СБОРНИК ТРУДОВ ИНСТИТУТА
ТОМ LV**

**ЛЕНИНГРАД
1959**

МИ
ЛЕНИНГРА
ПСИХОНЕВРОЛ

НЕЙРОПСИ

В КЛИ

И НЕР

Редакторы: Т

МИ
ЗДРА

ОБ

МАЛ
психон

5

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

ЛЕНИНГРАДСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. В. М. БЕХТЕРЕВА

Труды института, том LV

СОВРЕМЕННЫЕ
НЕЙРОПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА
В КЛИНИКЕ ПСИХИЧЕСКИХ
И НЕРВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Редакторы: Т. Я. Хвиливицкий и Ю. Л. Нуллер

РСФСР
МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Кер. инт.
обл. здр. от 121
МАЛМЫЖСКИЙ
психоневрологическая
больница
№ 5 "февраль" 1971 г.
№ 72
г. Малмыж
Ленинград
1970

Труды Ленинградского научно-исследовательского
психоневрологического института им. В. М. Бехтерева
Под общей редакцией М. М. Кабанова

Нейропс
ТР
ПСИ

Том LV

Предл
группы ра
психофар
как общие
фактическ
активности
тропных с
или в бли
чебных уч
мысленно

Имея в
необходим
ными нейр
временно п
менению в

В этих с
препарата,
от сходных,

Вместе с
временное и
ропсихотроп
определяется
тологическим
вания. Поэт
обобщающую
ческие терап
торых забол
сматривается
результаты и
гическом раз
четаний преп

В третьем
исках новых
результаты пр
лечения.

В заключе
ропсихофарма

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие	3
Хвиливицкий Т. Я. — Некоторые вопросы теории и практика лечебного применения нейропсихотропных средств	5

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Нуллер Ю. Л. — Терапевтическая эффективность антидепрессантов и клинические методы ее оценки	65
Смулевич А. Б., Волкова Р. П. — Терапия депрессивных состояний препаратом «новерил»	88
Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. — Профили терапевтического действия антидепрессантов новерила и анафранила и их сравнительная оценка	95
Михаленко И. Н. — Клиническое испытание траусабуна (мелитрацена)	105
Михаленко И. Н. — Применение инсидона при лечении депрессивных состояний	111
Хвиливицкий Т. Я., Анфиногенов В. Т. — Опыт применения мелипрамина для лечения больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения, сопровождающихся психическими изменениями	117
Бейдер С. И. — Применение хлорацизина при болевом синдроме поясничного отдела позвоночника	134

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ и КОРРЕКТОРЫ

Хвиливицкий Т. Я., Слуцкина П. И. — Опыт лечебного применения навана в психиатрической клинике	143
Вовин Р. Я., Рабинович М. М. — Опыт применения лиогена в психиатрической практике	155
Вовин Р. Я., Вовина Е. Н. — Об особенностях применения препарата лиоген, обладающего продленным действием	166
Вовин Р. Я., Браверман А. Б., Костинова Л. Ф. — Опыт клинического применения триседила	175
Авдонина Н. А., Борисова А. С., Никольская Л. Д. — О результатах лечения фенибутом некоторых форм психических заболеваний	184
Бондарев Р. П., Зубарев Ю. Г. — Опыт применения фенибута (фенигамы) для лечения некоторых психотических состояний у больных позднего возраста	188
Анисимова М. В. — Опыт применения фенибута для потенцирования действия нейролептиков в борьбе с возбуждением и бессонницей у больных гериатрического отделения	198
Гуманова Т. П., Степанова Т. П. — О лечении фенибутом некоторых невропсихических заболеваний у детей	204
Каганова Э. Д., Чернопольская А. Ф. — Первый опыт применения фенибута при некоторых нервных заболеваниях у детей	209
Воловик В. М., Михаленко И. Н., Немчин Т. А. — К клинической характеристике тералена	217
Балунов О. А., Брамсон А. А., Рабинович М. М. — О некоторых осложнениях при лечении элениумом	227
Бажин Е. Ф., Ерышев О. Ф. — О реакциях экзогенного типа, возникающих при лечении артаном (циклодолом)	233

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

<i>Каубиш В. К., Салдина Л. П.</i> — К вопросу о лечении тегретолом эпилепсии у детей и подростков	243
<i>Вовченко А. Е., Морозов В. И.</i> — Исследование терапевтического действия тегретола у больных эпилепсией	251
<i>Морозов В. И.</i> — Лечение бессудорожных форм эпилепсии морфолепом и пикнолепсином	258

ПРИМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

<i>Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л.</i> — Профилактика углекислым литием приступов маниакально-депрессивного психоза (опыт амбулаторного применения)	265
<i>Хвиливицкий Т. Я.</i> — Дальнейшие наблюдения за лечебным действием мочевины на некоторых душевнобольных	280
<i>Бажин Е. Ф., Рафалович Э. Г.</i> — Опыт дифференцированного применения атропиношоковой терапии	294
<i>Воробьев С. П., Громов С. А., Дамова Р. Ф.</i> — Эффективность диэнцефальных лекарственных смесей, элениума и дуксена в лечении диэнцефальной эпилепсии	302
<i>Вовин Р. Я., Ефремова Г. В.</i> — Использование лидазы для борьбы с терапевтической резистентностью у больных шизофренией	308

CONTENTS

Preface	3
<i>Khvilivitskiy T. Y.</i> — Some problems of the theory and practice of the therapeutic application of neuropsychotropic drugs	5

ANTIDEPRESSANTS

<i>Nuller Y. L.</i> — Therapeutic efficiency of antidepressants and clinical methods of its estimation	65
<i>Smulevich A. B. and Volkova R. P.</i> — Therapy of depressive states with the "noveril" preparation	88
<i>Mikhalenko I. N. and Nuller Y. L.</i> — Profiles of the therapeutic effect of the antidepressants "noveril" and "anafranil" and their comparative estimation	95
<i>Mikhalenko I. N.</i> — Clinical trial of trauasabun (melitracen)	105
<i>Mikhalenko I. N.</i> — Application of incidon in the treatment of depressive states	111
<i>Khvilivitskiy T. Y. and Anfinogenov V. T.</i> — An experience of melipramin application in the treatment of patients with after-effects of acute disorders in cerebral circulation accompanied by psychic changes	117
<i>Beider S. I.</i> — Application of chloracezin in the pain syndrome of the lumbar spine	134

TRANQUILLISERS AND CORRECTORS

<i>Khvilivitskiy T. Y. and Slutskina P. I.</i> — An experience in the therapeutic application of navan in the psychiatric clinic	143
<i>Vovin R. Y. and Rabinovich M. M.</i> — An experience of lyogen application in the psychiatric practice	155

<i>Vovin R. Y. and Vovina E. N.</i> — On the peculiarities of the application of the lyogen preparation with prolonged activity	166
<i>Vovin R. Y., Braverman A. B. and Kostikova L. F.</i> — An attempt of the clinical application of tricedil	175
<i>Avdonina N. A., Borisova L. S. and Nikolskaya L. D.</i> — About the results of phenibut therapy for some forms of mental diseases	184
<i>Bondarev R. P. and Zubarev Y. G.</i> — An attempt of the application of phenibut (phenigama) in the treatment of some psychotic states in elderly patients	188
<i>Anisimova M. V.</i> — An attempt of the application of phenibut for the potentiation of the activity of neuroleptics in the efforts against excitation and insomnia in cases of the geriatric age	198
<i>Gumanova T. P. and Stepanova T. P.</i> — On the phenibut treatment for some neuropsychic diseases in children	204
<i>Kaganova E. D. and Chernopolskaya A. F.</i> — A first attempt of phenibut treatment for some nervous diseases in children	209
<i>Volovik V. M., Mikhaleiko I. N. and Nemchin T. A.</i> — Concerning the clinical characteristic of theralen	217
<i>Balunov O. A., Bramson A. A. and Rabinovich M. M.</i> — On some complications in elenium treatment	227
<i>Bazhin E. F. and Eryshev O. F.</i> — On exogenetic reactions arising in the treatment with artan (cyclodol)	233

ANTIEPILEPTIC DRUGS

<i>Kaubish V. K. and Saldina L. P.</i> — On the problem of the grethol treatment for epilepsy in children and adolescents	243
<i>Vovchenko A. E. and Morozov V. I.</i> — A study of the therapeutic effect of the grethol in epileptic patients	251
<i>Morozov V. I.</i> — Treatment of non-convulsive forms of epilepsy with morpholep and pyknolepsin	258

THE USE OF SOME NEW THERAPEUTIC METHODS

<i>Mikhaleiko N. I. and Nuller Y. L.</i> — Prophylaxis of attacks of manic-depressive psychosis with lithium carbonate	265
<i>Khvilivitskiy T. Y.</i> — Further observations of the therapeutic effect of urea in some mental patients	280
<i>Bazhin E. F. and Rafalovich E. G.</i> — An experience in differentiated application of atropine shock therapy	294
<i>Vorobyov S. P., Gromov S. A. and Damova R. F.</i> — Efficiency of diencephalic drug mixtures, elenium and duxen, in the treatment of diencephalic epilepsy	302
<i>Vovin R. Y. and Efremova G. V.</i> — Employment of lydaza against therapeutic resistency in schizophrenic cases	308

М-29397 Сдано в набор 29/XII 1969 г. Подписано к печати 25/VI 1970 г.
 Формат бумаги $60 \times 90^{1/16} = 9,875$ бум. л. Печ. л. 19,75. Уч.-изд. л. 21,75.
 Тираж 2000 экз. Цена 2 р. 30 к. Заказ № 448.

Ордена Трудового Красного Знамени
 Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой Главполиграфпрома
 Комитета по печати при Совете Министров СССР. Измайловский проспект, 29.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемый вниманию читателей сборник включает три группы работ. Наибольшее место в нем занимают собственно психофармакологические статьи. В этих работах излагаются как общие принципы и техника клинических испытаний, так и фактические результаты, касающиеся исследования лечебной активности новых отечественных и зарубежных нейропсихотропных средств. Некоторые из этих препаратов поступили или в ближайшее время поступят на снабжение аптек и лечебных учреждений Союза, другие уже переданы для промышленного освоения.

Имея в виду эти обстоятельства, мы считаем полезным и необходимым ознакомить практических врачей с современными нейропсихотропными средствами для того, чтобы своевременно подготовить специалистов к их эффективному применению в клинике.

В этих статьях читатель найдет характеристику действия препарата, его преимущества, отличающие данное средство от сходных, показания к лечебному применению.

Вместе с тем, современное лечение — это чаще всего одновременное или последовательное применение различных нейропсихотропных средств. Выбор этих средств и их сочетаний определяется конкретными особенностями структуры психопатологических синдромов и их динамикой, диагнозом заболевания. Поэтому мы сочли правильным поместить в сборнике обобщающую статью, в которой изложены различные практические терапевтические рекомендации и схемы лечения некоторых заболеваний. При этом в примерных схемах предусматривается возможность применения и тех новых средств, результаты испытания которых изложены в психофармакологическом разделе сборника и эффективно заменяющих их сочетаний препаратов уже известных врачам.

В третьем разделе помещены сообщения о некоторых поисках новых терапевтических приемов, а также излагаются результаты применения сравнительно малоизвестных методов лечения.

В заключение следует подчеркнуть, что современные нейропсихофармакологические средства не только уверенно

шагнули за стены психиатрических больниц в невро-психиатрические диспансеры и амбулатории, но с успехом начинают применяться в соматической практике и в первую очередь врачами невропатологами.

Это новое направление практического использования нейрорепрессивных средств также нашло отражение в сборнике. Мы рассчитываем, что некоторые публикуемые работы привлекут внимание и интерес врачей невропатологов, акушеров, а может быть и терапевтов.

Редакторы будут признательны, если получат критические замечания и пожелания для последующих публикаций.

Редакторы

Нейрорепрессивные
ТРУДЫ
ПСИХОНЕВРОЛОГИИ

Том LV

НЕКОТОРЫЕ
ЛЕЧЕБНОГО

Отделение фармакологии
— проф. Т. Я.
тельского психоневрологического института

НАПРАВЛЕНИЕ
СРЕДСТВ

Появление
ственных средств
ственное влияние
начинает все з
ческих заболеваний
что тяжелые б
ских заболеваний
сительно мягко
рапии. Однако,
гии и успехи в
не удовлетворе
Еще многие
считающийся
ляются, у неко
гие дают совер
даже обнаруж
Еще недавн
же встречали
это, конечно, т
основанием мо
лечебных возм
пия. Выбор спо

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКА ЛЕЧЕБНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Т. Я. Хвиливицкий

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Х в и л и в и ц к и й) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. К а б а н о в)

НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ И СТРУКТУРА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Появление новых эффективных нейропсихотропных лекарственных средств преобразило психиатрию, оказывает существенное влияние на лечебные возможности невропатологии и начинает все заметнее сказываться в терапии других соматических заболеваний. Все эти преобразования связаны с тем, что тяжелые brutальные шоковые методы лечения психических заболеваний в значительной мере уступили место относительно мягко действующей, безопасной лекарственной терапии. Однако, несмотря на все достижения психофармакологии и успехи в лечении психических заболеваний, мы все же не удовлетворены ими и теперь.

Еще многие из больных, которым мы назначили препарат, считающийся весьма эффективным, тем не менее не поправляются, у некоторых выздоровление очень затягивается, другие дают совершенно неожиданное ухудшение состояния или даже обнаруживают появление новых симптомов болезни.

Еще недавно, в пору господства шоковой терапии мы также встречались с различными лечебными неудачами и нас это, конечно, тоже огорчало. Но тогда лечащий врач с полным основанием мог приписать эти неудачи ограниченности тех лечебных возможностей, которые ему давала шоковая терапия. Выбор способов лечения был столь ограничен, а разнообразие заболеваний (синдромов), психотических состояний, которые требовали лечения, было так велико, что всякая

неудача легко объяснялась именно этими, объективно существующими диспропорциями. В конце концов к периоду завершения «шоковой эры» все мы пришли к заключению, что для лечения шокowymi методами следует отбирать по преимуществу свежезаболевших больных с наличием продуктивных симптомов.

Таким образом, в этих условиях задача врача, отбиравшего больных для лечения, была довольно проста. Практически больным шизофренией обычно назначалось лечение инсулиновыми шоками, а страдающим аффективными психозами главным образом электросудорожная терапия. Сам процесс лечения в общем протекал стандартно, он варьировал только в отношении числа шоков или количества и частоты судорожных припадков. Лишь некоторые авторы рекомендовали у кататонических больных прерывать инсулиновый шок на высоте возбуждения, что как будто способствовало их растормаживанию.

В современных условиях дело коренным образом изменилось. Каждый раз, когда наш благоприятный лечебный прогноз не оправдался, мы не только огорчены малой эффективностью лекарственных средств, которыми сегодня располагаем. Теперь, встретившись с неудачей лечебной попытки мы не только сожалеем о низком уровне науки, но всегда в какой-то мере виним и себя. Какие же вопросы обычно перед нами возникают в таких случаях?

«А правильно ли я выбрал именно это лекарство из большого арсенала современных нейропсихотропных средств? Действительно ли психопатологическая картина, наблюдающаяся у больного оценена мною правильно, верен ли мой диагноз?..

Однако обоснованны ли наши сомнения и правомерны ли эти вопросы? Да, все, что известно о действии нейропсихотропных средств заставляет признать эти сомнения и вопросы адекватными.

В самом деле, мы знаем, что психопатологический критерий является главной основой для общепринятой классификации нейропсихотропных средств. Согласно этому критерию мы имеем в своем распоряжении нейролептики: аминазин (хлорпромазин), резерпин, меллерил (тиоридазин), трифтазин (стелазин), галоперидол, триседил (триперидол), мажептил, этаперазин (трилафон) лиоген и т. д., т. е. средства успокаивающие, тормозящие, редуцирующие аффективные расстройства, устраняющие состояния возбуждения [1]. К ним примыкают транквилизаторы, т. е. успокаивающие средства: мепробамат (андаксин), триоксазин, элениум (либриум), седуксен (ванован). Эти препараты некоторые авторы [2] предлагают именовать «малыми» транквилизаторами, поскольку они отличаются слабым влиянием на продуктивную психотическую

симптоматику.
или сильными
А. В. Снежнев
все препараты
Другая бол
лептики, т. е.
ненное настро
чаются разли
нардил, парна
биторы моноам
амитриптилин
действия котор
ческих синапс
препараты как
антидепрессив
стимуляторов,
А. В. Снежневс
никам».

Таким образом
торых из мно
что психопато
действительно
лекарственного
Но из переч
тропности» нейр
что задача псих
заключается ли
агрессивности о
надо выбрать о
депрессивные со
сантами. Однак
новых и новых п
различными осо
пригодность так
ции.

Указанное э
стояний фактич
для повышения
средства, созда
гами. Оказалос
следует лечить
никально-депре
кими нейролепт
Классический ан
могает таким
для страх [8].

симптоматику, хорошо поддающуюся лечению «большими» или сильными транквилизаторами — нейролептиками.

А. В. Снежневский [3] объединяет обе эти группы, называя все препараты этого типа «психолептиками».

Другая большая группа психотропных средств — это тимолептики, т. е. препараты, влияющие на патологически измененное настроение и связанные с ним симптомы. Сюда включаются различные типы антидепрессантов: ипразид, нуредаль, нардил, парнат (по интимному механизму действия это ингибиторы моноаминоксидазы), имизин (тофранил, мелипрамин), амитриптилин (триптизол), траусабун, инсидон и др., в основе действия которых лежит механизм сенсibilизации адренергических синапсов [4], [5]. Г. Я. Авруцкий [1] рассматривает эти препараты как стимуляторы, обладающие «энергизирующим антидепрессивным действием», и отличает их от «малых» стимуляторов, например амфетамина, центедрина и т. п. А. В. Снежневский [3] относит все эти препараты к «психотоникам».

Таким образом, даже это беглое перечисление лишь некоторых из множества существующих препаратов показывает, что психопатологическая квалификация состояния больного действительно является важнейшей предпосылкой для выбора лекарственного средства.

Но из перечисленных характеристик «психопатологической тропности» нейропсихотропных средств как будто выясняется, что задача психиатра в общем не столь сложна. Упрощая, она заключается лишь в необходимости отделить состояния страха, агрессивности от депрессий и картин ажитации. Для первых надо выбрать один из препаратов нейролептической группы, депрессивные состояния следует лечить, конечно, антидепрессантами. Однако по мере накопления опыта применения все новых и новых психофармакологических средств, обладающих различными особенностями действия, становилась ясной непригодность такой грубой психопатологической дифференциации.

Указанное элементарное разграничение психотических состояний фактически не позволяло полноценно использовать для повышения эффективности лечения новые лекарственные средства, созданные химиками и апробированные фармакологами. Оказалось, что вовсе не всякое депрессивное состояние следует лечить антидепрессантом. Так, депрессивная фаза маниакально-депрессивного психоза, протекающая в форме анксиозной («страховой») депрессии поддается лечению такими нейролептиками как трифтазин [6] или меллерил [7]. Классический антидепрессант — мелипрамин не только не помогает таким больным, но ухудшает их состояние, усугубляя страх [8]. Вместе с тем некоторые бредовые синдромы,

например бред ревности, которым нередко дебютирует шизофрения, иногда хорошо поддаются лечению мелипрамином или амитриптилином. Эти больные вовсе не реагируют на лечение нейролептиками, даже такими мощными как мажептил или галоперидол [9].

Такие и многие другие примеры парадоксальных эффектов нейролептиков и антидепрессантов оказались гораздо менее странными при ближайшем рассмотрении. Выяснилось, что антидепрессант устраняет вовсе не всякую депрессию, а лишь такую, ведущим компонентом которой является тоска, угнетение. Депрессивная фаза в форме анксиозно-(страхо)депрессивного синдрома, т. е. такого, в структуре которого центральное место занимает страх или его рудимент — тревога, реагирует не на антидепрессант, а успешно лечится нейролептиком или во всяком случае его сочетанием (одномоментным или последовательным) с антидепрессантом [8, 10]. Сейчас для лечения такого рода больных, как известно, широко применяются антидепрессанты широкого спектра действия [т. е. совмещающие в своем лечебном эффекте успокаивающее анксиолитическое (антистраховое) влияние и собственно тимолепсию (антидепрессивность)] типа амитриптилина (триптизол, траусабун, инсидон и т. п.).

Приведенные данные показывают, что современная терапия действительно требует не только более точного определения наименования синдрома, но и дифференцированного анализа его структуры с уточнением ведущих и подчиненных ее компонентов: депрессивный, тревожно-депрессивный, депрессивно-ипохондрический, анксиозно-ипохондрический, кардиофобический и т. п.

Одновременно из приведенных примеров явствует, что этот анализ структуры синдрома не может быть, так сказать, диффузным, напротив того, он должен носить строго целенаправленный характер. Мы видели, что все различия в структуре этих синдромов, которые определяли выбор нейролептика или антидепрессанта, зависели от того, каков был характер аффекта в синдроме — страх или тоска, гнев или угнетение.

Отсюда вытекает, что острое анализа структуры аффективного синдрома должно быть направлено на выяснение того, какой аффект (какой модальности) занимал главное, ведущее положение в синдроме: гнев, страх, тревога, тоска, экстаз и т. п. Вслед за установлением модальности аффекта, являющегося, как мы говорим, «патогенным стержнем» [6] синдрома, его «кристаллизационным центром» можно подбирать для лечения и соответствующее психотропное средство.

Но вместе с тем из того, что здесь было сказано и из опыта, которым располагает наш коллектив, с отчетливостью вытекает необходимость квалификации существующих

нейропсихотропных средств по главному направлению их действия.

Мы полагаем, что таким главным направлением их действия является влияние на нарушения эмоциональной сферы: и нейролептик, устраняющий у больного гнев, страх или маниакальную экзальтацию, и тимолептик, смягчающий тоску, активирующий апатического больного — все эти лекарственные средства осуществляют свой главный лечебный эффект, воздействуя на патологические нарушения эмоциональной сферы. Это дает нам основание рассматривать современные нейропсихотропные средства как «эмоциотропные» препараты [11].

Такое определение нам кажется и теоретически обоснованным. Эмоции это феномен физиологический, гесп. патофизиологический, его можно вызвать электрическим или химическим раздражением определенных участков мозга — материального субстрата психической деятельности. Вместе с тем, эмоции, включаясь в структуру психических процессов целостных переживаний, становятся психическим, гесп. психопатологическим, идеальным феноменом. Такие психопатологические образования как бред, возможно, навязчивости являются вторичными, идеальными психопатологическими феноменами. Исходя из таких представлений, «мишенью» [12], по которой «стреляют» современные нейропсихотропные средства, является нарушение эмоциональной сферы и вместе с тем и такие другие элементарные основы патологической психической деятельности, как темп и, вероятно, интенсивность протекания психических процессов.

Все эти данные делают для нас очевидной необходимость такой дифференциации нейропсихотропных средств, которая была бы ориентирована главным образом в отношении влияния на нарушения аффективности различной модальности.

I. Аффективные психозы

Естественно, что именно лечение аффективных психозов в наибольшей степени может и должно опираться на такую эмоциотропную дифференцировку лекарственных средств.

В таблице I представлена такая «эмоционально-дифференцированная» их группировка. Она составлена на основе литературных данных, а также опыта нашего коллектива (частично он изложен в ряде статей этого сборника, в которых отражены результаты испытаний различных нейропсихотропных средств, а также в ранее вышедшем сборнике [13]).

Все тимолептические или антидепрессивные средства, включенные в эту таблицу, можно расположить определенным образом в зависимости от сочетания в их действии собственно

антидепрессивных, энергизирующих и транквилизирующих компонентов. Если это сделать, то перечень препаратов, применяемых для лечения депрессивных состояний, будет выглядеть так, как изображено в таблице I.

Таблица 1

Характеристика препаратов, применяемых для лечения депрессивных состояний

Собственно-энергизирующие препараты, практически лишенные успокаивающего действия	Антидепрессанты, энергизирующие и отчасти (особенно в больших дозах) успокаивающие	Антидепрессанты с выраженным успокаивающим действием (антидепрессанты «широкого спектра действия»)	Успокоители антитревожного, антистрахового действия, эйфоризирующие
Ипразид, Парнат. Нуредаль (ниамид, фенеталзин) (ингибиторы моноаминоксидазы). Хлорацетин.	Пертофран. Мелипрамин. Анафранил. Новерил	Амитриптилин (триптизол), (дамилан), Траусабун. Инсидон.	Тизерцин. Меллерил.

Примечание. Препараты каждой группы расположены в порядке убывающей активности.

Знание представленного в этой таблице перечня является достаточным лишь для первичной общей ориентировки в спектре действия этих лекарственных средств.

В таблицу 2 мы свели аффективные нарушения, наиболее часто встречающиеся в рамках аффективных психозов, а также показания для возможного выбора того или иного лекарственного средства при этих психотических состояниях. Такие данные делают лечебный «поиск», как нам кажется, более целенаправленным.

Однако в левой стороне этой таблицы перечислены лишь изолированные нарушения эмоциональности, встречающиеся в структуре депрессивных синдромов. Фактически в практике мы можем прямо «перекинуть мост» между левой и правой половиной таблицы не всегда. Это возможно только в том случае, если то или иное нарушение эмоциональности является ведущим в структуре депрессивного синдрома или истощает всю его картину и при том неизменно сохраняется на протяжении всего течения заболевания.

В самом деле, в случае тяжело протекающей депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза с тревожно-тоскливой ажитацией траусабун или меллерил могут вывести больного из психоза. Никаких иных антидепрессантов для лечения больше не потребуется.

**Выбор нейропсихотропных средств для лечения больных
с различными аффективными синдромами**

Синдром	Тяжесть проявлений и выбор препаратов		
	резко выраженная и давно существующая симптоматика, особенно с бредовыми идеями	средняя степень выраженности симптоматики	нерезко выраженная симптоматика, первый или возникший недавно приступ
Эмоциональная слабость (астения, анэргия)	Ипразид (марселид)	Парнат	Нуредаль Хлорацизин
Фобии	Седуксен Трифтазин (стелазин)	Элениум Френолон	Амизил
Тоска, тоска с телесным оттенком, тоскливая тревога	Пертофран (дезипрамин) Мелипрамин	Новерил Анафранил	
Тоскливое (направленное на себя) ожесточение	Трифтазин Триптизол	—	—
Тревожно-тоскливые состояния	Траусабун Меллерил (тиоридазин) Тизерцин (нозинан)	Седуксен	Инсидон Фенибут
Анксиозно (страхово)-тоскливые состояния	Амитриптилин (триптизол) Тизерцин Трифтазин	Траусабун	
Маниакальность экзальтированная	Галоперидол Мажептил Аминазин	Тизерцин Аминазин	Фенибут
Маниакальность гневливая, гневливо агрессивная	Галоперидол Тизерцин	Меллерил Аминазин	—

Однако тревога с ажитацией, выступающие как вторичные психопатологические образования синдрома, в котором ведущее положение занимает тоска, требуют для своего устранения лечения пертофраном или мелипрамином. При этом

следует заметить, что эти тимолептики, будучи «антитоскливыми» средствами, тем не менее устраняют и такую тревогу.

Трифтазин иногда приходится применять для лечения тяжелых форм анксиозной меланхолии или так называемой ожесточенной меланхолии [6]*. Если такой больной подвергнут лечению в самом начале фазы, трифтазин, являющийся успокаивающим «антистраховым» медикаментом, действует на ведущий компонент синдрома — страх, но вместе с тем он, не будучи антидепрессантом, тем не менее устраняет и тоску, тесно спаянную со страхом в целостном анксиозно-меланхолическом синдроме. Иногда, впрочем, в давних случаях трифтазин вызывает лишь «расщепление» синдрома, т. е. устраняет страх, а оставшуюся тоску приходится в последующем «долечивать» мелипрамином.

Итак, под каким же углом зрения мы обычно анализируем психопатологическую картину для того, чтобы выбрать для лечения то или иное лекарственное средство или их сочетание?

Из того, что мы изложили вытекает несколько общих требований, которым должен удовлетворять психопатологический анализ состояния таких, готовящихся к лечению больных.

Прежде всего, конечно, как обычно, должен быть определен наличный синдром (депрессивный, маниакальный, бредовой и т. п.), установлен диагноз. Специфической задачей психиатра-лечебника является установление существенных особенностей синдрома. Следовательно, приходится, не ограничиваясь общим определением — депрессия, ипохондрический синдром, маниакальное состояние и т. п., установить детальную характеристику синдрома: тревожная или анксиозная депрессия, депрессивно-ипохондрический синдром, гневная мания и т. п. Но и этого еще недостаточно для адекватного выбора нейропсихотропного средства. Мы видели, что выбор лекарственного препарата определяется модальностью аффекта, который занимает ведущее патогенное положение в синдроме. Например, больной с тревожно-меланхолическим синдромом будет лечиться нейролептиком или антидепрессантом широкого спектра действия (амитриптилин, траусабун), в то время как больной меланхолически-тревожным синдромом положительно отреагирует на мелипрамин.

Таким образом, на этом этапе приходится тщательно анализировать психопатологическую структуру синдрома. Этот анализ должен включать в себя и выяснение интенсивности психопатологической симптоматики, главным образом это касается выраженности ведущего компонента синдрома. В этой связи можно напомнить о том, что больной в состоянии ме-

* Тяжелые идеи самообвинения, аутоагрессивность — «я себя ненавижу» — с аутоотравматизацией и упорным стремлением к самоубийству.

ланхолического ступора требует более активнодействующего лекарства по сравнению с больными с обычным гармоничным меланхолическим синдромом; больного с тяжелой анксиозной меланхолией приходится лечить нейролептиком трифтазином, в то время как тревожная депрессия уступает воздействию антидепрессанта амитриптилина. Существуют и некоторые косвенные психопатологические признаки, характеризующие скрытую тяжесть состояния. Они нами уже описывались ранее [14].

Изложенное показывает, что даже исходные предпосылки к выбору приемов лечения сугубо индивидуальны. Фактически каждый новый больной представляет собой новую лечебную задачу, которую врачу необходимо решать. В еще большей степени эта необходимость индивидуализации относится ко всему процессу лечения, который должен гибко следовать за принципиальными изменениями в состоянии больного. Вместе с тем, имея это в виду, нельзя все же отказаться от выделения некоторых типичных вариантов лечения. Это легче прежде всего сделать в отношении терапии аффективных психозов, структура синдромов которых менее сложна, а их реакция на введение лекарственных средств поэтому более однородна. К изложению таких более или менее типичных схем мы и переходим.

В таблице 3 представлен один из типичных вариантов лечения депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза.

Больной Р. 40 лет. Поступил под наше наблюдение в состоянии суб-ступора. Под влиянием смеси амитала-натрия — 4 мл — 5-процентного раствора и 1 мл 10-процентного раствора натриобензойного кофеина, смешанных в одном шприце и медленно введенном в вену, больной растормозился и облегченно вздохнул. Он сообщил о том, что испытывает тоску, тяжесть в груди, ему трудно дышать. Больной утверждал, что это не болезнь, а он «просто плохой человек, предатель своей семьи, лодырь», сказал, что временами ему становится «так тяжело, так невыносимо ужасно», что он не находит себе места «все бы на себе порвал, разбил бы голову... и на месте не усидеть, не улежать» — синдром был квалифицирован как меланхолический, с приступами тоскливой (а не анксиозной) тревоги, приближающейся к состояниям меланхолического раптуса.

В этой обычной схеме лечения (табл. 3) мы хотим обратить внимание на некоторые существенные детали. Тяжесть меланхолического синдрома сделала обоснованным парентеральное применение мелипрамина и к тому же в нарастающих дозах. Может вызвать сомнения целесообразность увеличения доз мелипрамина, которая была осуществлена на 3-й неделе в ответ на бурную ажитацию. Не нужно ли было в это время отменить больному мелипрамин и назначить нейролептик типа тизерцина, или, по крайней мере — антидепрессант широкого спектра действия — триптизол, траусабун, инсидон? Мы

Таблица 3

Больной Р. 40 лет. Маниакально-депрессивный психоз.
Депрессивная фаза. Меланхолический синдром, психогенный «шлейф»

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя Меланхолический субступор.	Мелипрамин по 25 мг утром и днем внутри- мышечно и 50 мг — внутри вечером, не позднее 18 часов
2-я неделя Та же картина.	Мелипрамин по 50 мг утром и по 25 мг днем и вечером, внутримы- шечно.
3-я неделя Растормозился. Тоскливая ажитация.	Мелипрамин 100 мг ут- ром, 75 мг днем и 50 мг вечером, внут- римышечно.
4-я неделя Успокоение. Появление суточных колебаний настроения.	Те же назначения
5-я неделя Оживление подвижности, увеличение аппети- та, смягчение тоски по утрам. Идеи мало- ценности держатся.	Мелипрамин утром 75 мг, днем 50 мг, внут- римышечно, вечером 50 мг внутри.
6-я неделя Оживление подвижности, контактов. Тоскли- вость по утрам. Сам идеи малоценности не высказывает. Вялость, сонливость днем.	Мелипрамин внутри 100 мг утром, 75 мг днем, 50 мг вечером.
7-я неделя Дальнейшее улучшение. Обсуждение сроков выписки. Отпуск домой.	Мелипрамин внутри по 75 мг утром и днем, вечером по 50 мг.

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>8-я неделя Жалобы на ухудшение настроения на протяжении дня. Выразительные позы скорби. Уединяется, плохо спит.</p>	<p>Психотерапевтические беседы: не раскрывается. Мелипрамин внутрь по 50 мг 3 раза в день. На ночь 25 мг меллерила, возможная замена — седуксен 5 мг или элениум 10 мг.</p>
<p>9-я неделя Состояние ухудшения держится. Сообщил о неудачных попытках коитуса: слабая эрекция, быстрая эякуляция.</p>	<p>Мелипрамин утром, днем и вечером по 25 мг внутрь. Элениум 3 дня по 5 мг утром и днем. На ночь меллерил 25 мг. Психотерапевтические беседы.</p>
<p>10-я неделя После отпуска — улучшение: естественное поведение, общительность, реальные планы.</p>	<p>Мелипрамин по 25 мг внутрь утром и днем. Элениум отменяется. Меллерил — по 25 мг на ночь.</p>
<p>11-я неделя Выписался. Никаких симптомов депрессии. Детальная эмоциональная критика избавления.</p>	<p>Амбулаторно: мелипрамин внутрь по 50 мг утром, 25 мг днем. Меллерил 12,5 мг перед сном.</p>
<p>12-я неделя Хорошее состояние. Сексуальная жизнь в порядке. На работе встретили хорошо.</p>	<p>Мелипрамин внутрь по 25 мг утром. Меллерил через день по 12,5 мг на ночь.</p>
<p>13-я неделя Здоров</p>	<p>Мелипрамин через день с отменой в конце недели. Меллерил так же.</p>

не пошли по этому пути, т. к. ажитация развилась у больного как следствие наступившего растормаживания и представляла собой крайнее выражение тоскливости, идей малоценности и других симптомов меланхолического синдрома. Не меняя препарата, мы лишь резко увеличили дозы мелипрамина. Как видно из приведенной схемы, желаемый эффект не заставил себя ждать. Здесь следует иметь в виду, что мелипрамин в больших дозах не только обнаруживает усиление антидепрессивного действия, но дает преобладающее повышение транквилизирующего влияния, которое и сказывается в случаях подобно представленному на схеме.

Важным прогностическим признаком начавшегося улучшения является появившиеся на 4-й неделе суточные колебания настроения (улучшение к вечеру). Это дало основание на 5-й неделе начать некоторое снижение доз мелипрамина. Появление вялости и дневной сонливости на 6-й неделе лечения могло быть свидетельством начавшегося «анергического» ухудшения. Однако оно не сопровождалось ухудшением аппетита, углублением тоскливости по утрам. Это дало основание считать, что больной стал поправляться и получаемые им дозы мелипрамина стали для него чрезмерными. (О таких наблюдениях мы раньше подробно сообщали [6]). Действительно, уменьшение доз устранило эту «анергичность», т. е. вялость и сонливость, подобную той, которую мелипрамин вызывает у здоровых людей [15]. Наконец, последнее, что обращает на себя внимание в схеме, это неожиданное ухудшение состояния, наступившее «как гром среди ясного неба» на фоне отчетливо нараставших признаков выздоровления.

Картина этого ухудшения казалась скорее невротической (некоторая демонстративность скорбной мимики, ухудшение засыпания, отсутствие углубления утренней тоскливости, хороший аппетит и т. п.). Это заставило заподозрить психогенное происхождение ухудшения. Совпадение этого ухудшения с домашним отпуском дало основание предположить, что травмировали больного какие-то семейные неурядицы. Спустя некоторое время больной рассказал о своих сексуальных неудачах. Возможно, что в их происхождении известную роль сыграл мелипрамин, иногда, как известно, понижающий libido и потенцию.

Некоторое снижение доз мелипрамина, назначение малых транквилизаторов, призванных устранить навязчивые опасения неудачи, прием меллерила, удлиняющего сроки наступления оргазма и несколько улучшающего эрекцию [16], наряду с рациональной психотерапией сыграли благоприятную роль в устранении этого психогенного «шлейфа» депрессивной фазы.

Следует напомнить, что в некоторых случаях такие или другие психотравматизирующие влияния могут фиксировать

собственно депрессивную симптоматику или вызвать ее возобновление. Мы называем такие эпизоды психогенной фиксацией или психогенным восстановлением психотической симптоматики. (Близкие явления были в свое время описаны Ланге (17) для дебютов депрессивных фаз под наименованием психо-спровоцированных и реактивных депрессий. Сейчас эти состояния иногда воспроизводятся как бы искусственно и не в начале, а именно в конце фазы).

Естественно, что терапевтическая тактика будет определяться особенностями наличной психопатологической картины. Надо заметить, что такая «психогенно-фиксированная» или «психогенно-восстановленная» психотическая симптоматика поддается лечению нередко с большим трудом. У некоторых больных этот этап болезни уступает лишь электросудорожной терапии. Электрошоки резко поднимают биологический и психический тонус и это способствует вытеснению депрессивных переживаний или противостоит им, как бы обесценивая психотравматизирующие влияния.

Психогенные образования далеко не редко наблюдаются и в структуре анергических или других начальных этапов депрессивных состояний. В случае нарастания собственно депрессивной симптоматики эти личностные образования полностью как бы смываются. В других случаях относительно легко протекающих депрессий их приходится лечить психотропными средствами в сочетании с психотерапией или иногда также прибегать к электрошокам.

В таблице 4 представлена типичная схема лечения анксиозно-меланхолической депрессии.

В дополнительных разъяснениях нуждаются лишь некоторые детали. Прежде всего следует ответить на вопрос, было ли обосновано первоначальное назначение такого сильного антидепрессанта как пертофран в случае не резко выраженной анергической депрессии. Поскольку уже на второй неделе наблюдения, помимо вялости и безразличия, появилась тоска по утрам, сопровождавшаяся легкой тревожностью, можно считать, что менее активный антидепрессант эффекта не дал бы.

Другой вопрос: не вызвано ли пертофраном, как мало-транквилизирующим антидепрессантом, преобразование легкого меланхолического синдрома в анксиозный? Не следовало ли сразу назначить антидепрессант широкого спектра действия типа амитриптилина, имея в виду тревожность, отмеченную на второй неделе?

Тревожность казалась нам тоскливой, а не анксиозной, поэтому в качестве терапевтического агента был избран пертофран. Стимулировал ли пертофран появление страха, или его дозы и активность были недостаточны, чтобы предотвратить

Таблица 4

Больной С., 45 лет. Маниакально-депрессивный психоз. Депрессивная фаза. Анергическое начало. Основной синдром — анксиозно-меланхолический

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя Вялость, неохота к труду. Настроение безразличное.	
2-я неделя Вялость нарастает. Тоска по утрам. Идеи самообвинения «временами тревожно на душе».	Пертофран по 25 мг 3 раза в день. Замена: мог быть назначен мелипрамин в тех же дозах.
3-я неделя Те же явления.	Пертофран утром 75 мг, днем 50 мг, вечером 25 мг.
4-я неделя Торможение. Идеи малоценности. Нарастает тревога и опасения, что «выгонят с работы и никуда не примут». Сон поверхностный.	Пертофран утром 50 мг, днем и вечером по 25 мг. Траусабун утром 100 мг, днем и вечером по 50 мг
5-я неделя Внутреннее напряжение. Как бы скован страхом, боится «возмездия», не спит.	Пертофран — отменить Траусабун утром 150 мг, днем и вечером по 50 мг. Тизерцин 25 мг на ночь (Можно было назначить вместо траусабуна триптизол в тех же дозах).
6-я неделя Те же явления.	Траусабун — те же дозы. Трифтазин по 2,5 мг утром и днем, вечером 5 мг. Тизерцин — та же доза.

Депрессивная фаза

7-я неделя
Несколько спокойнее, но еще
за будущее. Спит лучше.

8-я неделя
Состояние улучшается, опас
но сам о них уже не сообщ
С трудом пробуждается. Ни
днем.

9-я неделя
Без существенных изменений.
Спит хорошо. Сам стал вы
дотерапию.

10-я неделя
Мимика живее. Стал бодр
стремления к общению не
Еще угнетен. Работает про
вет на вопросы высказывает
ности. О «возмездии» говор

11-я неделя
Подвижен. Общается с боль
только по утрам. Появились
ны.

12-я неделя
Хорошее состояние. Суточные
всякое утро». Критически
прошлого состояние как бо

13-я неделя
Суточных колебаний нет. Со

14-я, 15-я недели
Выписка.

21

Психопатологическая динамика	Назначения
7-я неделя Несколько спокойнее, но еще полон опасений за будущее. Спит лучше.	Те же назначения.
8-я неделя Состояние улучшается, опасения держатся, но сам о них уже не сообщает. С трудом пробуждается. Иногда засыпает днем.	Те же назначения, но трифтазин на ночь 2,5 мг.
9-я неделя Без существенных изменений. Вялость днем. Спит хорошо. Сам стал выходить на трудотерапию.	Трифтазин по 2,5 мг утром и на ночь Траусабун — те же дозы. Тизерцин отменить.
10-я неделя Мимика живее. Стал бодрее, но активного стремления к общению не обнаруживает. Еще угнетен. Работает продуктивно. В ответ на вопросы высказывает идеи малоценности. О «возмездии» говорить уклоняется.	Те же назначения.
11-я неделя Подвижен. Общается с больными. «Тоскливо только по утрам». Появились реальные планы.	Трифтазин отменить. Траусабун — те же дозы.
12-я неделя Хорошее состояние. Суточные колебания «не всякое утро». Критически расценивает свое прошлое состояние как болезненное.	Траусабун утром 75 мг, днем и вечером по 50 мг.
13-я неделя Суточных колебаний нет. Состояние хорошее.	Траусабун утром 50 мг, днем 25 мг.
14-я, 15-я недели Выписка.	Отмена траусабуна в два приема в течение недели.

нарастающее развитие симптомов фазы, мы не знаем. Известно лишь, что и без всякого лечения возможно спонтанное развитие таких психопатологических преобразований. Во всяком случае такие результаты дают основание рассматривать начальный этап лечения, как «разведывательный». Такая квалификация исходит из того, что только практика, т. е. реакции на терапию в конечном счете подтверждает или отвергает наш психопатологический анализ и соответствующие определения.

Фаза развивалась тяжело и этим была вызвана необходимость применения траусабуна — антидепрессанта с выраженным транквилизирующим эффектом — в сочетании с небольшими дозами нейролептика трифтазина и тизерцина в целях использования его антитревожного и снотворного действия. В таких случаях важно своевременно начать уменьшать дозы нейролептиков. Это было сделано после того, как было замечено нарастание вялости и сонливости на 8-й неделе.

Схема лечения меланхолически-тревожной депрессии у престарелого больного представлена в таблице 5.

В этой схеме следует обратить внимание на выраженность тоски, сопровождавшейся тоскливой ажитацией. Несмотря на это больному были назначены очень маленькие дозы триптизола (15—30 мг в сутки) вместе с еще меньшими дозами седуксена. Это было сделано, принимая во внимание старческий возраст больного, а также наличие диэнцефальных кризов. Иногда таким больным при стойком повышении артериального давления бывает полезным назначить маленькие дозы раунатина (по 2 мг 2—3 раза в день).

Любопытной и поучительной особенностью лечебного процесса у этого больного были резкие колебания состояния в течение 1-й недели лечения. Анализ показал, что резкое улучшение, наступившее на 3-й день после начала лечения было либо чисто психогенным эффектом, либо начальное и незначительное действие лекарств было резко усилено самовнушением (положительный плацебоэффект) [18]. Однако спустя еще 3 дня этот «психический эффект» исчерпал себя, и тогда наступил возврат старых симптомов. Плохое состояние больного было усугублено разочарованием в эффекте и этих новых лекарств (больной заболевает на протяжении последних двух лет второй раз, причем эта фаза длится больше года).

Настойчивое побуждение продолжить прием лекарств в увеличенных дозах привело к улучшению состояния, которое нарастало. Этот и подобные случаи требуют от врача осторожности в положительных оценках предстоящего действия лекарств.

В последнее время, очевидно в связи с улучшившейся осведомленностью врачей-терапевтов, психиатры стали гораздо

Большой Гем. 3-й
Меланхолически-тревожная
положительная ажитация

1-я неделя. (первая половина)
Утренняя слабость, тоскливость —
для бываю «приступы тоски» —
на месте. Сон с частыми пробуж-
дениями. Приступы головной боли в затылке
связи потливости. АД-170/100

1-я неделя. (вторая половина)
Резкое улучшение. Стал активнее, тоска
ослабела. Нет раздражительности
шился. АД-160/90.

2-я неделя
Ухудшение. Возобновление
симптомов. Отказ от приема ле-

3-я неделя
Нарастающее улучшение. Тоскли-
вость ранним утром. Может работа-
ть голова, хотя слегка и редко. По-
тливости и жара не было. АД-

4-я неделя
Тоскливость в первую половину
дня. Голова болит редко.

5-я неделя
Чувствует себя здоровым. С-
бы вернуться на работу. Хоро-

6-я неделя
Хорошее состояние.

Больной Г-ов. 73 года. Маниакально-депрессивный психоз.
Меланхолически-тревожный синдром. Дизэнцефальные кризы,
положительная плацебо реакция и ее отрицательный эффект

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя. (первая половина) Утренняя слабость, тоскливость. К середине дня бывают «приступы тоски — не усидеть на месте». Сон с частыми пробуждениями. Приступы головной боли в затылке. Пароксизмы потливости. АД-170/100.	Седуксен 2,5 мг утром и днем. Триптизол 5 мг 3 раза в день. На ночь 5 мг.
1-я неделя. (вторая половина) Резкое улучшение. Стал активнее, тоскливость ослабела. Нет раздражительности. Сон улучшился. АД-160/90.	Те же назначения.
2-я неделя Ухудшение. Возобновление всех прежних симптомов. Отказ от приема лекарств.	Седуксен: прежние дозы. Триптизол: по 10 мг 3 раза в день
3-я неделя Нарастающее улучшение. Тоскливость только ранним утром. Может работать, но болит голова, хотя слегка и редко. Приступов потливости и жара не было. АД-160/80.	Назначения прежние
4-я неделя Тоскливость в первую половину дня держится. Голова болит редко.	Седуксен — прежние дозы. Триптизол по 20 мг утром и днем и 10 мг вечером.
5-я неделя Чувствует себя здоровым. Считает, что мог бы вернуться на работу. Хорошо спит и ест.	Прежние назначения.
6-я неделя Хорошее состояние.	

Таблица 6

Больной Б., 23 года. Циклотимия. Кардиофобический синдром.
(Эквивалент депрессии)

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя Боли в области сердца, сердцебиение, головные боли, состояние напряжения, опасения за сердце. Пульс 120 уд. в 1', АД 150/100.	Седуксен по 5 мг утром и днем и 10 мг на ночь.
2-я неделя Боли в области сердца, сердцебиение, страх смерти от «разрыва сердца». Уверен в тяжелой болезни сердца. Приступы тяжелой ажитации. Бессонница (боится заснуть). Пульс 120—130 в 1', АД 145/90.	Трифтазин по 2,5 мг утром и на ночь.
3-я неделя Те же жалобы, пульс 112—120 в 1', АД 140/90. Частые приступы тревожной ажитации. Страх смерти. Просит перевода в терапевтическое отделение.	Трифтазин по 2,5 мг 3 раза в день. Раунатин по 1 таблетке 3 раза в день. При приступах ажитации—внутримышечно тизерцин по 12,5—25 мг.
4-я неделя Жалобы те же, но стал спокойнее. Хотя и продолжает считать пульс, но приступов ажитации не бывает. Сон восстановился. Высказывает опасения за свою жизнь, не верит в окончательное выздоровление. Утром депрессивен.	Трифтазин утром и на ночь по 2,5 мг. Триптизол: 20 мг утром и по 10 мг днем и вечером (трифтазин можно заменить менее седативным лиогеном по 1—2 мг 3 раза в день).
5-я неделя Продолжающееся успокоение. Активно работает в цеху. Общается с больными. О смерти не говорит, но пульс изредка считает. Утром настроение «похуже». Пульс 90—100 в 1' АД—130/80.	Те же.
6-я неделя Настроение бодрое. Появилось критическое отношение к прежним опасениям. Строит реальные планы. Пульс изредка считает, но «по привычке».	Те же. Седуксен на ночь отменить. Раунатин утром отменить.
7-я неделя То же состояние. Выписка.	Амбулаторно: седуксен по 5 мг утром и днем. Трифазин по 2,5 мг утром и на ночь. Триптизол 20 мг утром и по 10 мг днем и вечером.

чаще получать под свое наблюдение больных с соматическими началами депрессивных фаз или с их соматическими эквивалентами [19, 20]. Схема лечения одного из таких больных представлена в таблице 6.

В дополнение к схеме необходимо отметить, что синдром следует рассматривать по существу как сенестопатически-ипохондрический. Несмотря на «кардиофобическую внешность», эти явления нельзя рассматривать как навязчивость, поскольку больной убежден в неизлечимой тяжести заболевания сердца, испытывает страх смерти и никакой критики к этим переживаниям не имеет. Мы говорим о сенестопатии только потому, что больной, по-видимому, испытывает какие-то тягостные ощущения, возможно связанные с тахикардией и артериальной гипертензией. Таким образом, фактически речь идет о сильно аффективно-заряженной доминирующей идее.

Лечение начато с седуксена, как средства регулирующего деятельность центральных вегетативных аппаратов и общеуспокаивающего. Однако назначение пришлось усилить трехразовым приемом мощного нейролептика трифтазина.

Последующее добавление триптизола (4-я неделя) было связано с появлением суточных колебаний настроения. Прием трифтазина сокращен до двух раз вследствие успокоения больного и опасения возможного углубления депрессии. Следует иметь в виду, что такого типа состояния иногда имеют тенденцию очень затягиваться.

Ранние проявления депрессивных состояний иногда выступают в форме анергического синдрома. Эти больные нередко пользуются поликлиническими невропатологами, которые рассматривают их как неврастение.

В таблице 7 прослеживается процесс лечения такого больного.

Поскольку картина заболевания исчерпывалась вялостью (анергией) и истощаемостью, больному был назначен хлорацизин как антидепрессант-энергизатор, отличающийся отсутствием транквилизирующего действия. В таких случаях можно с успехом назначать и ингибиторы моноаминоксидазы — нуредаль или ипразид, более энергично действующие. Но мы избегаем это делать тогда, когда опасаемся, что в дальнейшем еще придется прибегнуть к лечению другими антидепрессантами (например, трициклическими). В этом случае придется ждать 3 недели после отмены ингибитора МАО, так как сочетание ингибиторов МАО с другими антидепрессантами, как известно, противопоказано.

Снижение на 5-й неделе вечерней дозы хлорацизина и назначение меллерила связано с нарушением сна.

Больной Ш., 28 лет. Циклотимия. Депрессивная фаза.
Анергический синдром.

Таблица 7

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя Анергически-астеническое состояние: вялость, неохота к труду, настроение «безразличное», особенно по утрам. Сонливость днем, ночной сон не освежает. Мрачно смотрит на свои перспективы.	Хлорацизин по 0,015 3 раза в день (может быть назначен и прагид по 12,5—25 мг 3 раза в день или нуредаль по 25—50 мг 2—3 раза в день).
2-я неделя Состояние не изменяется.	Хлорацизин 0,03 утром, днем и вечером по 0,015
3-я неделя Некоторое повышение активности. Настроение «не такое безразличное».	Назначения те же
4-я неделя Стал легче вставать. Ходит на трудотерапию. Нет дневной сонливости. Однако своим состоянием не доволен — нет полной веры в выздоровление.	Хлорацизин по 0,03 3 раза в день
5-я неделя Замедлилось засыпание. Утром вялость. Начиная с 12—13 часов хорошее самочувствие.	Хлорацизин утром и днем по 0,03, вечером — 0,015, за 2 часа до сна, меллерил — 25 мг.
6-я неделя Сон улучшается. Самочувствие хорошее. Имеет реальные планы.	Те же назначения. Меллерил отменить.
7-я неделя Состояние хорошее, хочет выписываться.	Хлорацизин по 0,015 3 раза в день.
8-я неделя Состояние хорошее. Бодр, активен, немного раздражителен.	Хлорацизин 0,015 утром.
9-я неделя Выписка.	Без назначений.

В заключение этого раздела помещена таблица 8, в которой отражен процесс лечения больного в маниакальной фазе маниакально-депрессивного психоза.

Несмотря на то, что первые больные, подвергшиеся успешному лечению первым нейролептиком — хлорпромазином (ларгактил, аминазин) были больные в маниакальном возбуждении, мы и теперь все еще недалеко продвинулись в лечении этих состояний. Правда, теперь можно успокоить, сковать, «химически связать» возбужденного маниакального больного, но сократить длительность маниакальной фазы нам удается редко. Складывается впечатление, что патологические положительные эмоции поддаются лечению современными нейропсихотропными средствами хуже, чем какие-либо другие нарушения эмоциональности [21]. Галоперидол, как показывают литературные данные [22, 23, 24] и наш опыт, один из наиболее активных «антиэкспансивных» нейролептиков. Поэтому он и был избран в качестве основного лечебного агента для этого больного с бурным маниакальным состоянием. (Другим таким нейропсихотропным агентом является триседил, а также мажептил).

Бурный характер возбуждения потребовал парентерального применения препарата. Этим же определялась необходимость добавления тизерцина. Он должен был не только успокоить, но и эйфоризировать гневного, злобного больного.

В соответствии с этим в таблице 8 обращает на себя внимание относительно быстрое (спустя 3 недели после начала лечения) исчезновение под влиянием галоперидола тех компонентов маниакального состояния, которые связаны с отрицательными эмоциями, т. е. гневливости и развивающихся на их базе идей дурного обращения. Спустя 5 недель у больного наладился сон и вместе с тем улеглось двигательное возбуждение. Это позволило отменить тизерцин с тем, чтобы перейти к применению фенибута. Это лекарственное средство — малый транквилизатор — положительно влияет на маниакальные состояния причем под его действием нередко в большей мере замедляется и упорядочивается мышление. Фенибут также потенцирует действие других нейролептиков [25]*.

Однако, как видно из таблицы 8, фенибут хотя и усилил явно действие галоперидола, но успокоил в первую очередь двигательную сферу. Гармоническая редукция всех компонентов маниакального состояния наступила позже.

Мы прибегли к сочетанию галоперидола с фенибутом для того, чтобы не наращивать и без того значительные дозы галоперидола (15 мг внутримышечно), тем более, что больной

* См. в настоящем сборнике статьи М. В. Анисимовой, И. А. Авдониной с соавторами, Р. П. Бондарева и Ю. Г. Зубарева.

Таблица 8

Больной К., 29 лет. Маниакально-депрессивный психоз.
Миниакальная фаза. Синдром — гневливая мания.

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя Весел, многоречив, скачка идей, масса «проектов». Повышенное стремление к деятельности. Спит 2—3 часа. Повышенный аппетит.	Галоперидол по 2,5 мг внутримышечно 3 раза в день. На ночь тизерцин — 25 мг внутримышечно.
2-я неделя Нарастает речевое и двигательное возбуждение. Стал гневлив, высказывает идеи дурного обращения. Не спит.	Галоперидол: те же назначения. Тизерцин по 12,5 мг утром и днем и 50 мг на ночь — все внутримышечно.
3-я неделя Маниакальное возбуждение держится, но гневливость и идеи дурного обращения поблекли. Спит 2—3 часа.	Галоперидол по 5 мг внутримышечно 3 раза в день. Тизерцин — прежнее назначение.
4-я неделя Некоторое, преимущественно двигательное успокоение. Иногда днем спит — $\frac{1}{2}$ —1 час, ночной сон 4—5 часов.	Те же назначения.
5-я неделя То же состояние.	Тизерцин постепенно отменяется в течение недели. Первой отменяется дневная доза, затем — утренняя. Последней отменяется ночная инъекция.
6-я неделя Преимущественно речевое возбуждение со скачкой идей и идеями переоценки. Гневливости нет. Ночью спит 3—4 часа с пробуждениями.	Галоперидол — прежнее назначение. Фенибут по 5 мл 2,5% раствор внутривенно (с 5 мл физиологического раствора в одном шприце) утром, днем и на ночь.

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>7-я неделя Общее снижение возбуждения. Иногда днем спит. Ночью спит 3—4—5 часов. Сон глубо- же.</p>	Те же назначения.
<p>8-я неделя Продолжающееся снижение возбуждения. Много времени проводит в постели, но ус- коренное течение представлений и пере- оценка держатся.</p>	<p>Галоперидол утром и вечером по 5 мг вну- тримышечно, днем — 7,5 мг внутрь. Фенибут по 7,5 мл 2,5% раствора с 8 мл фи- зиологического раст- вора внутривенно ут- ром и днем и 10 мл на ночь.</p>
<p>9-я неделя Без изменений</p>	Те же назначения.
<p>10-я неделя Речевое возбуждение значительно менее вы- ражено. Двигательно — успокоился. Много спит днем и ночью</p>	<p>Галоперидол по 7,5 мг внутри 3 раза в день. Фенибут по 0,5 внутри утром и днем, на ночь — 7,5 мл внутри- венно (с физиологи- ческим раствором).</p>
<p>11-я неделя Экспансивен, легко смеется, но все же в об- щем успокоение продолжается.</p>	Те же назначения.
<p>12-я неделя То же состояние.</p>	<p>Галоперидол 7,5 мг ут- ром и на ночь, днем — 5 мг. Фенибут утром и днем — те же назначения, на ночь 5 мл внутривен- но.</p>
<p>13-я неделя Слегка смешлив, говорлив, идей переоценки нет. Спит хорошо (днем 1,5—2 часа), ночью 6—7 часов. Иногда с утра раздражителен.</p>	<p>Галоперидол утром и на ночь по 5 мг внутрь, днем — отменить. Фенибут утром и днем по 0,2 внутрь, на ночь — 0,5 внутрь.</p>

Психопатологическая динамика	Назначения
14-я неделя То же состояние	Галоперидол 3 мг ут- ром и на ночь. Фенибут — только на ночь 0,5.
15-я неделя Вполне упорядоченное поведение. В компании иногда шумлив, но при замечаниях успо- каивается.	Галоперидол 1,5 мг ут- ром и на ночь. Фенибут отменить.
16-я и 17-я недели Спокоен, упорядочен. Активная критика. Имеет реальные планы.	Назначения отменяют- ся на протяжении двух недель в три приема.

отказывался вначале принимать циклодол, а парентерального корректора этпенала или поналида у нас тогда не было.

Одной из самых трудных задач в области терапии аффективных психозов является лечение двойных и особенно двойных продолженных форм маниакально-депрессивного психоза. Между тем мы, в свое время исследуя эти формы [20], установили их большую злокачественность. Таким образом, разработка методов лечения таких альтернирующих форм является практически чрезвычайно важной задачей. Хотя и теперь эта задача все еще далека от полного разрешения, все же некоторые пути преодоления терапевтической резистентности таких больных намечаются, и мы хотим ими здесь поделиться. Но сразу же следует предупредить, что лечебная схема, которая представлена в таблице 9, фактически является только первыми результатами поиска и поэтому врач может использовать эти данные только как исходный пункт для собственных индивидуализированных лечебных исканий.

При рассмотрении этой схемы следует обратить внимание на то, что больному был назначен углекислый литий. О профилактическом действии этого лекарственного средства при аффективных психозах читатель узнает из статьи И. Н. Михаленко и Ю. Л. Нуллера, которая помещена в этом сборнике. Там же можно почерпнуть и некоторые сведения о лечебном применении лития. (См. также литературу к этой статье).

У таких лиц, как больной Д, трудно разграничить лечебную и профилактическую функцию этого препарата, поскольку речь идет о больном с беспрерывным чередованием маниакальных и депрессивных фаз.

Очевидно, что собственно лечебного эффекта литий не обнаружил ни в отношении первой депрессивной фазы, ни последовавшего за ней бурного маниакального состояния. При этом следует подчеркнуть, что больной получал в это время от 1800 до 2700 мг лития. Вследствие этого пришлось прибегнуть к сочетанию лития с галоперидолом.

Судя по анамнестическим данным, эта маниакальная фаза была более короткой: обычно мания длится 5—6 недель, у нас — 3½ недели.

Последующая депрессия была рудиментарной и продолжалась всего несколько дней. В прошлом депрессии длились от 1 до 3 месяцев и протекали в форме тяжелого меланхолического синдрома.

В последующем больной перенес рудимент мании в форме раздражительности, державшейся несколько дней, а затем около недели испытывал вялость.

Таблица 9

Больной Д., 20 лет. Маниакально-депрессивный психоз.
Циркулярная продолженная форма. (Болен беспрерывно в течение года)

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя Меланхолический синдром с явным снижением интенсивности проявлений к концу недели.	Литий углекислый по 300 мг 3 раза в день
2-я неделя Гневливая мания с агрессивностью и идеями переоценки.	Литий углекислый по 300 мг 3 раза в день. Через 3 дня по 600 мг 3 раза в день.
3-я неделя То же состояние.	Концентрация лития в крови недостаточная. Литий углекислый по 900 мг 3 раза в день. Галоперидол по 5 мг внутримышечно 3 раза в день.

Психопатологическая динамика	Назначения
4-я неделя Поведение упорядоченное. Настроение повышенное. Идеи переоценки исчезли, но многие планы на будущее сохраняются.	Литий — прежние дозы. Галоперидол — утром 5 мг, днем 7,5 мг, на ночь 7,5 мг внутримышечно.
5-я неделя Нарастает успокоение. Критически расценивает свое состояние в прошлом. Хорошо спит ночью, спит и днем.	Литий по 300 мг 3 раза в день. Галоперидол — утром 7,5 мг, днем 10,5 мг, на ночь 15 мг внутрь.
6-я неделя Рудимент депрессии в форме анергического состояния. Тоскливости нет — безразличие.	Литий — прежние назначения. Галоперидол — утром 7,5 мг, днем 7,5 мг, на ночь 9 мг внутрь.
7-я неделя Остаточные явления анергии в течение 3-х дней, а затем хорошее состояние.	Литий — без изменений. Галоперидол — утром 3 мг, днем 3 мг, на ночь 4,5 мг внутрь.
8-я неделя Здоров.	Литий — те же дозы. Галоперидол — днем 1,5 мг, вечером 3 мг внутрь.
9-я неделя Здоров. Был дома, вел себя хорошо.	Литий — те же дозы. Галоперидол на ночь 1,5 мг внутрь.
10-я неделя Здоров. Был в домашнем отпуске, вел себя нормально.	Литий — те же дозы. Галоперидол — отметить.

Психопатологическая динамика	Назначения
11-я неделя Здоров. Был дома, без каких-либо уклонений.	Те же назначения.
12-я неделя Здоров. Выписка.	Литий утром — 600 мг, днем — 300 мг, вече- ром — 600 мг.
13-я неделя Дома несколько дней был раздражителен, но психотическое состояние не развилось.	Литий — по 600 мг ут- ром и днем; вече- ром — 900 мг.
14-я неделя Испытывал легкую вялость.	Литий продолжает принимать.

Мы предпочитаем лечить маниакальные состояния галоперидолом и избегаем применять мажептил, вследствие опасения вызвать последующую депрессию.

Заключая этот раздел, мы хотим еще раз подчеркнуть условность существующего деления нейропсихотропных средств. Из того, что здесь до сих пор было изложено относительно лечения депрессивных состояний можно было видеть как нередко приходится при этом прибегать и к применению классических нейролептиков.

II. Шизофрения

После того, как был приобретен и тщательно психопатологически проанализирован опыт лечения аффективных психозов стало легче выбирать пути терапии и больных с шизофренией.

И здесь мы в наших поисках исходили из различий в эмотропности теперь уже нейролептических средств. И здесь мы опирались в выборе лечебных препаратов на результаты анализа структуры психопатологических синдромов, так же как это делалось в отношении больных с аффективными синдромами. Однако, оперируя с синдромами, встречающимися при шизофрении, мы сталкиваемся с гораздо более сложными отношениями, в которые вступают компоненты таких

Характеристика основных направлений действия некоторых нейролептиков

Характеристика основных направлений действия лекарственных средств						
Наименование лекарственных средств	оценка общей лечебной активности	избирательность лечебного эффекта и его выраженность		склонность вызывать депрессию (трехбалльная оценка)	интенсивность купирующего возбуждения эффекта	Примечание
		аффективность	психомоторика			
Резерпин	++	смягчение отрицательных аффектов +++	торможение ++++ (седативность)	+++	++	В больших дозах растормаживает
Аминазин	++	смягчение отрицательных аффектов +++	торможение ++++	+++	+++	
Тизерцин	+	смягчение смешанных аффектов (гнев + депрессия) ++++ анксиолитическое действие ++++ эйфоризация ++	торможение ++++	—	дисфорическое, экспансивное ++++	
Трифтазин	+++	смягчение отрицательных аффектов, в том числе напряженной меланхолии +++	торможение +++	+	++++	
Галоперидол	++++	смягчение отрицательной ++++ и угнетение экспансивной аффективности ++++	торможение +++ активация +	++	экспансивное ++++	
Триседил	+++++	смягчение отрицательной ++++ и экспансивной аффективности ++++	активация ++	+	+++ экспансивное (большие дозы)	
Мажептил	+++++	смягчение отрицательных аффектов +++ и угнетение экспансивной аффективности ++++	активация ++	+++	++	
Наван	+++++	смягчение отрицательных аффектов (страх) +++	активация ++++	—	— +	
Френолон	+++	смягчение отрицательных аффектов, устранение фобий ++++	активация +++	—	— +	
Этаперазин	+++	смягчение страха +++	активация +	—	—	
Лиоген	+++	смягчение страха, фобий ++++	активация +	— +	фобическое +	

2. Общая лечебная активность оце-

Примечание: 1. Оценка по пятибалльной системе: максимальная +++++. 2. Общая лечебная активность оценивается на основании сопоставления действия на относительно более легкие и недавно существующие синдромы с влиянием на синдромы с выраженной и давно существующей симптоматикой. Учитывается также быстрота наступления лечебного эффекта. Оценка торможения — по стабильному длительному, а не начальному эффекту.

Характеристика основных направлений действия некоторых нейролептиков

Наименование лекарственных средств	Характеристика действия лекарственных средств					Примечание
	оценка общей лечебной активности	избирательность лечебного эффекта и его выраженность		склонность вызывать депрессию (трехбалльная оценка)	интенсивность купирующего возбуждение эффекта	
		аффективность	психомоторика			
Резерпин	++	смягчение отрицатель- ных аффектов +++	торможение ++++ (седативность)	+++	++	В больших дозах расторма- живает
Аминазин	++	смягчение отрицатель- ных аффектов +++	торможение ++++	+++	+++	
Тизерцин	+	смягчение смешанных аффектов (гнев+де- прессия) ++++ анксиолитическое дей- ствие +++++ эйфо- ризация ++	торможение +++++	-	дисфорическое, экспансивное ++++	
Трифтазин	+++	смягчение отрицатель- ных аффектов, в том числе напряженной меланхолии +++	торможение +++	+	++++	
Галоперидол	++++	смягчение отрицатель- ной +++++ и угне- тение экспансивной аффективности +++++	торможение +++ активация +	++	экспансивное +++++	
Триседил	+++++	смягчение отрицатель- ной +++++ и экс	активация	+	+++	

3
Зак. 448

		ствие + + + + эйфоризация + +									
Трифтазин	+	+	+	смягчение отрицательных аффектов, в том числе напряженной меланхолии + + +	торможение + + +	+	+	+	+	+	
Галоперидол	+	+	+	+	смягчение отрицательной + + + + и угнетение экспансивной аффективности + + + + +	торможение + + + активация +	+	+	экспансивное + + + + +		
Триседил	+	+	+	+	+	смягчение отрицательной + + + + и экспансивной аффективности + + + + +	активация + +	+	+	+	экспансивное (большие дозы)
Мажептил	+	+	+	+	+	смягчение отрицательных аффектов + + + и угнетение экспансивной аффективности + + + + +	активация + +	+	+	+	+
Наван	+	+	+	+	+	смягчение отрицательных аффектов (страх) + + +	активация + + + + +	—	—	+	
Френолон	+	+	+			смягчение отрицательных аффектов, устранение фобий + + + +	активация + + +	—	—	+	
Этаперазин	+	+	+			смягчение страха + + +	активация +	—	—		
Лиоген	+	+	+			смягчение страха, фобий + + + +	активация +	—	+	фобическое +	

Примечание: 1. Оценка по пятибалльной системе: максимальная + + + + +. 2. Общая лечебная активность оценивается на основании сопоставления действия на относительно более легкие и недавно существующие синдромы с влиянием на синдромы с выраженной и давно существующей симптоматикой. Учитывается также быстрота наступления лечебного эффекта. Оценка торможения — по стабильному длительному, а не начальному эффекту.

синдромов. Это нередко существенно затрудняет вычленение ведущего компонента синдрома, установление «модальности» и силы «главного» аффекта. Приходится, кроме того, иметь в виду наличие не одного, а ряда «кристаллизационных патогенных центров», вокруг которых группируются симптомы. Часто в таких случаях в качестве одного из важных «патогенных центров» выступает нарушение двигательного компонента психических процессов, включая их темп.

Помимо этого, при оценке лечебного прогноза приходится принимать во внимание гораздо большую устойчивость патогенной структуры синдромов, встречающихся у больных шизофренией. Следует также иметь в виду и возможность «отрыва» некоторых симптомов от питающей их почвы с последующим как бы самостоятельным существованием. Так бывает, например, с бредом преследования, который сохраняется, а иногда даже генерализуется, несмотря на некоторое ослабление питавшего его страха (см. об этом подробнее [27]). Эти важные особенности, принципиально отличающие сложные шизофренические синдромы от относительно элементарных аффективных структур требуют и многомерной оценки действия соответствующих психотропных средств.

Такая многосторонняя характеристика эффектов психотропных средств была дана Ламбертом [28], также попытавшимся на этой основе сблизить тимолептики и нейролептические средства. У нас Г. Я. Авруцкий [29] на съезде невропатологов и психиатров привел разностроннюю характеристику нейролептических средств.

Однако среди этих многочисленных сторон действия нейролептиков мы считаем важнейшими для лечебной практики лишь некоторые.

В таблицу 10 мы свели наиболее часто употребляющиеся современные нейролептики и главным образом те из них, которые были подвергнуты клиническим испытаниям в отделении фармакологического исследования и лечения психозов.

Все эти лекарственные средства прежде всего характеризуются со стороны их общей лечебной активности. Содержанием этого понятия для препаратов с высокой активностью является их способность оказывать лечебный эффект у больных с резко выраженной, тяжелой и давно существующей психотической симптоматикой (например, шизофрения с син- автоматизма, галлюцинаторный вариант параноидной шизофрении, так называемая люцидная кататония и т. п.). Соответственно нейролептики с низкой активностью могут устранять или смягчать преимущественно лишь нерезко выраженную, недавно существующую симптоматику. (например, параноидно-галлюцинаторный синдром в дебюте пара-

ноидной шизофрении, синдром чувственного бреда при периодической шизофрении, параноидно-депрессивные картины и т. п.).

Мы рассматриваем понятие «лечебная активность» как более общее по отношению к тому, что именуют «антипсихотической активностью» [1, 23]. Последний термин нам кажется сугубо условным, поскольку понятие «психотический» с обязательностью включает в себя все признаки психического заболевания (в том числе и негативные, а также эмоциональные нарушения, а не только продуктивные симптомы в узком смысле). Здесь же следует заметить, что устранение бреда, автоматизмов, галлюцинаций всегда есть заключительный, конечный результат действия того или иного нейролептика, первоначально влияющего на более элементарные компоненты (основу?) психопатологической структуры. Этот конечный «антипсихотический» эффект может прямо зависеть от того, как действует лекарственное средство на основу продуктивной симптоматики. Например, меллерил не относится к препаратам с высокой антипсихотической активностью, однако он может устранить выраженные и давно существующие психо-сенсорные расстройства, в том числе и соматодепersonализацию, если они протекают с сильным страхом или тревогой; то же можно сказать о мелипрамине, под влиянием которого бледнеет, а иногда исчезает вовсе [9] паранояльный бред ревности, развертывающийся на дисфорическом фоне.

С другой стороны, мажептил, обладающий, по мнению многих авторов [30, 31], сильной антипсихотической активностью мало эффективен при паранояльных синдромах и гораздо лучше влияет на апато-абулические, т. е. негативные, а отнюдь не продуктивные симптомы. Таким образом, с нашей точки зрения правильнее характеризовать общую лечебную активность того или иного психотропного средства, оценивая ее по действию препарата на всю целостную картину психоза. Вместе с тем мы отнюдь не отрицаем известной качественной избирательности нейролептиков [29, 31], но видим ее главным образом в их действии на аффективность различной модальности и психомоторику.

Следующая графа таблицы 10 отражает эти особенности нейролептиков.

Очевидно, что именно соотношение «тропности» нейролептиков к аффективности той или иной модальности с выраженностью их способности тормозить психомоторику и должно являться главным качественным критерием для «лечебного» выбора.

Здесь следует подчеркнуть, что однозначно действующие тотально тормозящие (сильно седативные) нейролептики типа аминазина хороши для купирования возбуждения, но не для

Таблица 11

Выбор нейропсихотропных средств для лечения больных с различными синдромами, встречающимися преимущественно при шизофрении

Синдром	Тяжесть проявления и выбор препарата		
	резко выраженная и давно существующая симптоматика	средняя степень выраженности симптоматики	слабо выраженная симптоматика; один из первых рецидивов или недавно возникших приступов
Параноидно-депрессивный	Тизерцин \rightarrow (Меллерил) \rightarrow трифтазин	Меллерил \rightarrow (Триптизол) \rightarrow трифтазин (Лиоген)	Меллерил
Паранойяльный дисфорический (например, бред ревности)	Трифтазин + + триптизол (Тизерцин)	Мелипрамин \rightarrow (большие дозы) \rightarrow трифтазин	Мелипрамин \rightarrow \rightarrow френолон
Паранойяльный тревожный (например, ипохондрический)	Лиоген \rightarrow \rightarrow трифтазин \rightarrow \rightarrow триптизол (Траусабун)	Лиоген + (Френолон) + триптизол \rightarrow (сенестопатически-ипохондрический) \rightarrow седуксен	Этаперазин + + инсидон \rightarrow (Триптизол) \rightarrow седуксен
Паранойяльный экспансивный	Триседил + (Галоперидол) + трифтазин \rightarrow \rightarrow мажептил	Галоперидол + + трифтазин	Галоперидол + + литий углекислый
Параноидно-галлюцинаторный (в том числе вербальный галлюциноз, синдром Кандинского-Клерамбо)	Галоперидол + + мажептил или Триседил + + мажептил	Мажептил + + триптизол (Траусабун)	Трифтазин
Парафренный (с преобладанием экспансивных идей)	Триседил + (Галоперидол) + мажептил	Триседил + (Галоперидол) + трифтазин	Галоперидол + + литий углекислый
Гебефренный и гебефрено-кататонический	Мажептил \rightarrow (Галоперидол) \rightarrow аминазин	Галоперидол + + углекислый литий + + Аминазин	

Синдром	Тяжесть проявления и выбор препарата		
	резко выраженная и давно существующая симптоматика	средняя степень выраженности симптоматики	слабо выраженная симптоматика; один из первых рецидивов или недавно возникших приступов
Кататонический (субступорозный, ступорозный) люцидный	Мажептил (Наван) (Резерпин большие дозы — 20—40 мг в сутки)	Френолон + + триптизол	—
Кататонический с бредом или онейроидным состоянием	Триседил + + мажептил	Галоперидол + + френолон	Лиоген
Апато-абулический	Наван → → (Мажептил + + Триптизол) (Трифтазин + + Ипразид)	Мажептил + + мелипрамин или (Трифтазин + + парнат или мелипрамин)	Френолон + + мелипрамин

Условные обозначения: Препарат, взятый в скобки — замена при отсутствии рекомендуемого в качестве основного. Знаком + обозначается необходимость одномоментного сочетания препаратов. Знаком +→ обозначается последовательное сочетание, т. е. добавление к первому лекарственному средству еще одного или двух, причем в назначениях остается и первое. Знак → обозначает переход к следующему препарату при одновременном прекращении приема первого.

лечения сложных торпидных синдромов. Исследования нашего сотрудника Е. Ф. Бажина [32] показали, например, что в основе слуховых галлюцинаций лежит патогенная мозаика слуховых порогов, некоторые из которых нормальны, другие повышены, а иные даже понижены. Таким образом, тотальное торможение, вызванное большими дозами нейролептиков, отнюдь не является патогенетически обоснованным методом лечения в таких случаях. Это подтверждается и чаще всего безуспешной практикой лечения таких больных сильно седативными, однозначно-действующими нейролептиками.

Поэтому в таблице 11 рекомендуется для лечения слуховых галлюцинозов, синдромов автоматизмов прибегать к сочетанному применению тормозящих и активирующих нейролептиков (галоперидол + мажептил) или таких активирующих нейролептиков как триседил.

Длительное лечение бредовых синдромов лишь на первых этапах требует общего успокоения и сильного торможения. В последующем чрезмерная вялость и пассивность больного будет лишь резко ограничивать его общение с окружающими, а вместе с тем снижать активность в отражении реальных объектов и отношений действительности. В этих условиях пассивность больного, вызванная и поддерживаемая седативным нейролептиком, станет препятствием для активной и адекватной переработки окружающего, которое должно все больше и больше противостоять «бредовому чувству», вытесняя бредовое отношение к действительности.

В связи с этим для лечения бредовых синдромов, особенно паранойяльного бреда, мы охотно прибегаем в активной фазе лечения, к сочетанию относительно мало седативных нейролептиков с высокой общей лечебной активностью, например галоперидола с мажептилом или с френолоном. Иногда мы видели несомненный эффект при сочетании нейролептика, например трифтазина с парнатом или одним из трициклических антидепрессантов (мелипрамин, триптизол). Такое сочетание не только повышало активность (обычно антидепрессант начинал действовать не ранее, чем через 3—5 недель), но эйфоризируя больного, создавало предпосылки для благоприятного и все более и более адекватного направления его мышления, т. е. для устранения бредовых идей.

Естественно также напомнить, что чрезмерно тормозящие нейролептики ограничивают возможность втягивания больных в труд и осуществление тех или иных мероприятий по реадaptации [33]. Другие детали таблиц 10 и 11 не нуждаются в дополнительных пояснениях и поэтому мы переходим к представлению отдельных типовых иллюстраций в виде таблиц динамики лечения.

В таблице 12 представлен процесс лечения меллерилом больной «М». В отношении этой больной следует отметить очень быстрое наступление лечебного эффекта (на 2-й неделе лечения меллерилом). Прошлый приступ заболевания, когда больную лечили сочетанием различных нейролептиков, продолжался свыше 2,5 месяцев и рецидивировал через 2 недели после окончания лечения.

Это наблюдение, как и другие аналогичные, позволяет рассматривать меллерил, как наилучшее средство для лечения больных с параноидно-депрессивными синдромами. Очевидно, это связано с тем, что ведущим компонентом указанных синдромов, их «патогенетическим стержнем» является страх или тревога. Эти аффекты устраняются анксиолитиком — меллерилом, обладающим к тому же и некоторым эйфоризирующим действием. Возможно, что в механизме

Больная М. 53
Маньячно-депрессивный
Синдром: параноидно-депрессивный
Давность заболевания 5 лет

Психологический

1-я неделя
Испытывает тревогу, иногда
на, ожидает несчастья. В
ва. Идей виновности нет. В
преследования (аппаратные
разговоры в семье, окружаю-
ные люди). Бессонница.

2-я неделя
Стала спокойнее. Охотно во-
Доверчиво сообщила об
идеях преследования, од-
этим переживаниям нет.
вается.

3-я неделя
Появилась критика. В про-
вполне адекватна.

4-я неделя
Практически здорова, ак-
анализирует свое психиче-
Главным симптомом си-
ха за семью и себя. Вы-
лечебного эффекта
отчетливое преобладание
которое установлено
Е. Ф. Бажинным — экс-
Известны трудности
идеями ревности
ток в отношении

Больная М., 55 лет. Циркулярная шизофрения (?).
 Маниакально-депрессивный психоз (атипичная форма)?
 Синдром: параноидно-депрессивный. Течение интермиттирующее.
 Давность заболевания 5 лет. Длительность настоящего приступа —
 1 месяц

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>1-я неделя</p> <p>Испытывает тревогу, иногда страх; растеряна, ожидает несчастья. Временами тосклива. Идей виновности нет. Высказывает бред преследования (аппаратами подслушивают разговоры в семье, окружают какие-то вредные люди). Бессонница.</p>	<p>Меллерил (продленного действия) 100 мг на ночь. Через 2 дня — 250 мг на ночь</p> <p>(Замена: может быть назначен трифтазин 15—20 мг в сутки, с триптизолом 100—150 мг в сутки.</p> <p>Вместо меллерила продолженного действия можно назначить обычный меллерил по 50 мг утром и днем и 100—150 мг на ночь).</p>
<p>2-я неделя</p> <p>Стала спокойнее. Охотно вступает в беседу. Доверчиво сообщила об имевших место идеях преследования, однако критики к этим переживаниям нет. Сон восстанавливается.</p>	<p>Назначения прежние.</p>
<p>3-я неделя</p> <p>Появилась критика. В пробном отпуску была вполне адекватна.</p>	<p>Меллерил (продленного действия) — 200 мг на ночь.</p>
<p>4-я неделя</p> <p>Практически здорова, активна. Критически анализирует свое психотическое состояние. Главным симптомом считает чувство страха за семью и себя. Выписка.</p>	<p>Меллерил — амбулаторно — 100 мг на ночь.</p>

лечебного эффекта меллерила важное место занимает его отчетливое преобладающее действие на сенсорные пороги, которое установлено и клинически, и нашим сотрудником Е. Ф. Бажиным — экспериментально [34].

Известны трудности лечения больных с паранойяльными идеями ревности. Одна из успешных терапевтических попыток в отношении таких больных представлена в таблице 13.

Больного «Щ» (см. табл. 13) мы решили лечить мелипрамином, так как видели, что депрессивность, пониженная самооценка с идеями безнадежности занимает важное место в структуре этого паранойяльного синдрома.

Таблица 13

Больной Щ., 51 год. Инволюционный психоз. Бред ревности. Заболевание началось в 1964 году. Течение безремиссионное

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя Бред ревности к жене. Недавно появилось неприязненное отношение к сыну. Настроение угнетенное, раздраженное. Переживает сложившуюся ситуацию как безнадежную. Винит и себя в неполноценности. Бессонница, головные боли.	Мелипрамин по 100 мг утром и днем и 50 мг вечером (внутри).
2-я неделя Те же явления	Мелипрамин по 50 мг утром и днем внутри.
3-я неделя Немного ободрился. На фоне некоторого улучшения настроения в течение двух дней был несколько тревожен (жена уезжала в очередную командировку).	Те же назначения.
4-я и 5-я недели К жене стал относиться без прежней гневливости, но временами становится угнетенным и тревожным.	Те же назначения.
6-я и 7-я недели Повышение общего тонуса, устойчиво хорошее настроение. Расширение общительности, стал увереннее. Дальнейшая дезактуализация идей ревности без критики к прошлому. Улучшение отношения к жене. Выписка под наблюдение диспансера. Благоприятный катамнез в течение года.	Те же назначения амбулаторно с последующим снижением в течение 2 недель.

Успешный результат лечения подтвердил правильность анализа психопатологической структуры и адекватность выбора лекарственного средства. Следует обратить внимание на то, что некоторое обострение тревоги (3-я неделя) могло возникнуть не только в связи с отъездом жены в команди-

ровку. Оно могло быть и реакцией на мелипрамин. Поэтому мы думаем, что в таких случаях применение антидепрессантов безопаснее сочетать с небольшими дозами трифтазина (7,5—15 мг в сутки). Предупреждает такого рода обострение и применение больших доз мелипрамина (300—400 мг внутрь), наращиваемых в течение 2—3 дней. В этих условиях используется в полной мере транквилизирующий компонент действия этого антидепрессанта. Сохранение приема тех же доз мелипрамина в амбулаторных условиях вызвано желанием использовать высокий психический тонус больного как «защиту» против отрицательных эмоций, которые могут снова возникнуть в привычной обстановке. Вместе с тем следует иметь в виду, что применение антидепрессантов больным с бредом ревности должно пока рассматриваться только как один из путей поисков эффективных приемов лечения этих тяжелых и малокурабельных состояний. Таких больных приходится тщательно наблюдать в процессе лечения и особенно при подготовке к выписке с тем, чтобы исключить возможность диссимуляции и связанных с этим возможных тяжелых эксцессов.

В таблице 14 представлен интересный случай эффективного сочетания высокоактивных нейролептиков с антидепрессантом для лечения давнего больного шизофренией с ипохондрическим бредом. В этой таблице требуют разъяснения некоторые из лечебных назначений.

Прежде всего возникает вопрос: чем вызвана необходимость сочетания мажептила с трифтазином.

Больной, продолжая работать, ряд лет принимал трифтазин амбулаторно, считая, что он «действует как противосифилитическое средство». Неожиданно появившаяся враждебность и бред преследования потребовали увеличения доз нейролептика. Однако, повышение дозировок трифтазина резко снизило работоспособность больного (научный работник — математик). В связи с этим мы еще до его поступления в стационар добавили ему мажептил, как средство, не только обладающее высокой лечебной активностью, но и малой седативностью.

Антидепрессант — пертофран — был назначен в связи с вялостью больного как активирующее средство, поскольку витаминны соответствующего эффекта не оказали. Обострение раздражительности вынудило уменьшить дозы пертофрана в два раза. Мы рискнули не отменять антидепрессант вовсе, и не пожалели об этом. Можно думать, что назначение пертофрана вызвало усиление акатизии, которая была ликвидирована поналидом. Само тимолептическое, активирующее действие пертофрана сказалось, как это часто бывает у больных шизофренией, лишь спустя 4 недели.

Больной Д., 35 лет. Шизофрения. Синдром бредовой.
Течение безремиссионное. Давность заболевания 6 лет

Таблица 14

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>1-я неделя</p> <p>На фоне ухудшения физического состояния и нарастания слабости появилось чувство страха, враждебности, стал высказывать бред преследования: на работе две сотрудницы «издеваются над ним, желая воспользоваться его научными трудами». В этот период постоянный, многолетней давности ипохондрический бред (он болен сифилисом, у него «ползают под кожей червячки — спирохеты») исчез — «меня это теперь не беспокоит».</p>	<p>Мажептил 3 мг утром, 1 мг днем, 4 мг — на ночь.</p> <p>Трифтазин 15 мг утром, 5 мг днем, 10 мг на ночь.</p>
<p>2-я и 3-я недели</p> <p>Некоторое повышение активности. Бред преследования скрывает. Ипохондрические переживания и ощущения отрицает. Жалуется на боли в конечностях.</p>	<p>Назначения те же.</p> <p>Циклодол — 8 мг утром, 2 мг днем, 6 мг вечером.</p>
<p>4-я неделя</p> <p>Колебания от вялости до активности — по дням. Быстрая утомляемость, раздражительность. Бреда не высказывает — уклоняется от этих разговоров</p>	<p>Нейтролептики — те же назначения.</p> <p>Витамины: В₁ — 5% — 1 мл, В₆ — 2,5% — 1 мл, С — 10% — 1 мл внутримышечно.</p>
<p>5-я неделя</p> <p>Жалобы на вялость, быструю утомляемость, низкую работоспособность. Настроение плохое, особенно по утрам. Просит не спрашивать его о сифилисе — «не наводите меня на прежние мысли».</p>	<p>Прежние назначения + пертофран по 25 мг утром и днем (заме-на — мелипрамин).</p>
<p>6-я неделя</p> <p>Стал активнее, но вместе с тем появились ощущения в коже, которые расценивает как «ползание спирохет», «обострение сифилиса». Вопрос об отношении с сослуживцами его «теперь не занимает и не беспокоит».</p>	<p>Пертофран по 12,5 мг утром и днем</p> <p>Трифтазин 15 мг утром, 7,5 мг днем, 12,5 мг — на ночь.</p> <p>Витамины отменить.</p>

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>7-я неделя</p> <p>Настроение неустойчивое, раздражителен. «Ползание червей» продолжается, это вызывает тяжелые мысли, но иногда может их преодолевать. Веры в выздоровление не утрачивает.</p>	Назначения прежние.
<p>8-я неделя</p> <p>Настроение улучшилось. Работоспособность повысилась. Меньше говорит о «червях».</p>	Назначения прежние.
<p>9-я неделя</p> <p>Снова стал раздражителен после сообщения с работы о требовании возврата книг. Расценил это требование, как «козни». Жалуется на скованность и непоседливость.</p>	Прежние назначения + поналид 1 мл внутримышечно. Психотерапевтические беседы.
<p>10-я неделя</p> <p>Раздражительность, непоседливость, скованность исчезли. Бредовых идей не высказывает — «теперь это не беспокоит». От критического анализа уклоняется. Настроение утром немного хуже.</p>	Пертофран заменить мелипрамином по 25 мг утром и днем. Остальные назначения прежние.
<p>11-я неделя</p> <p>Появилось критическое отношение к бредовым высказываниям. Критика носит формальный характер. Хочет работать, много читает, пишет.</p> <p>Катамнез благоприятный: вернулся к исследовательской работе.</p>	Выписывается с теми же назначениями для амбулаторного лечения. Вместо поналида — циклодол.

У больного Д. также интересно в психопатологической динамике отметить своеобразное «балансирование» бредовых идей. Давний ипохондрический бред был как бы вытеснен бредом преследования. Под влиянием лечения недавно сформировавшийся бред преследования исчез, и его место снова заняли ипохондрические идеи, которые были устранены в процессе продолжавшейся терапии.

Анализируя относительное значение психотропных средств, которые получал больной, можно думать, что антидепрессант — пертофран — выступил в этом комплексе средств не

Таблица 15

Больной П., 34 года. Органический аффективный психоз.
Синдром — кардиофобический. Течение непрерывное.
Давность заболевания 2 года.

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>1-я неделя</p> <p>Приступы страха «остановки сердца». Эти приступы возникают реже на работе, почти ежедневно — дома, перед сном. Они сопровождаются бессонницей (боится заснуть). Приступы проходят изредка без медикаментозного вмешательства, но чаще после вызова скорой помощи и «укола». Снижение работоспособности.</p>	<p>Лиоген по 2 мг 3 раза в день, внутрь. Циклодол по 2 мг 3 раза в день.</p>
<p>2-я неделя</p> <p>Приступы страха стали возникать реже и менее длительны. Исчезло тревожное ожидание приступа. Испытывает некоторую вялость. Настроение снижено, особенно по утрам.</p>	<p>Те же назначения.</p>
<p>3-я неделя</p> <p>Было лишь два кратковременных приступа страха вечером, перед сном. Спустя час — полтора «все прошло и не побоялся заснуть.» Испытывает вялость, особенно по утрам. Не очень верит в полное выздоровление, опасается возобновления приступов.</p>	<p>Лиоген утром 3 мг, днем и вечером по 2 мг. Циклодол — прежние дозы.</p>
<p>4-я неделя</p> <p>Теперь приступы страха лишь «изредка мелькают». Утренняя вялость и сниженное настроение держатся.</p>	<p>Лиоген и циклодол прежние назначения. Триптизол по 10 мг утром и днем внутрь.</p>
<p>5-я неделя</p> <p>Без изменений.</p>	<p>Лиоген и циклодол без изменений. Триптизол утром 20 мг, днем и вечером по 10 мг внутрь.</p>

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>6-я — 7-я недели</p> <p>Страхов нет. Играет в волейбол. Настроение и работоспособность улучшились. Стал более уверенно говорить о своих перспективах. Осведомился, можно ли ему будет ездить в командировки.</p>	<p>Лиоген по 2 мг утром и днем и 1 мг вечером.</p> <p>Остальные назначения — прежние.</p>
<p>8-я — 9-я недели</p> <p>Страхов нет. Стал бодрее, увереннее. Отмечает исчезновение утренней вялости. Настроение «нормальное». Работоспособность хорошая, устойчивая.</p>	<p>Лиоген утром и вечером по 2 мг, днем — 1 мг.</p> <p>Триптизол по 10 мг 3 раза в день.</p>
<p>Продолжает работать в качестве инженера-исследователя.</p>	<p>Амбулаторное лечение: лиоген по 1 мг 3 раза в день, триптизол по 10 мг утром и днем.</p>

только как активатор—тимолептик. Хорошие результаты применения антидепрессанта хлорацизина при болевых синдромах (см. работу Л. Р. Каплана [35] и статью С. И. Бейдера в этом сборнике), дают основания предположить, что ощущения ползания, которые испытывал больной, могли быть непосредственно устранены пертофраном. (Есть и прямые указания на периферические анальгетические эффекты аналептиков — антидепрессантов [36]). Эти данные следует иметь в виду при лечении больных с сенестопатически-ипохондрическими синдромами.

Хороший и довольно быстро наступающий эффект мы получаем, применяя лиоген как анксиолитик, у больных с ипохондрическими синдромами.

Процесс лечения одного из таких больных (больной П.) представлен в таблице 15.

Лиоген был назначен больному в связи с тем, что центральным компонентом синдрома являлся страх. В таких случаях мы иногда прибегаем к нейролептикам (трифтазин) с последующим назначением антидепрессантов широкого спектра действия (триптизол). В данном случае в качестве «главного» лечебного препарата был избран лиоген как средство, отличающееся отчетливым «антистраховым» влиянием и очень слабым седативным действием*.

* См. статью Р. Я. Вовина и М. М. Рабинович, а также статью Р. Я. Вовина и Е. Н. Вовиной в настоящем сборнике.

Больной К-ий, 30 лет. Шизофрения. Параноидная форма.
Синдром — галлюцинаторно-параноидный. Течение прогрессирующее.
Давность заболевания — 15 лет

Диагностика

6-я - 16-я недели (7-я - 8-я недели)
Продуктивных симптомов нет. Взаимосвязь
сложение активности. Критика
не активная.

17-я неделя
Выписка

Реакция, несмотря на бо
следовала уже в течение
причем раньше всего полн
ресно, что на этом фоне
ными колебаниями настро
чены маленькие дозы три
лось спустя 2 недели.

Амбулаторное применение психотропными и удобным в связи с тем, что представляет интерес «К-ого», который много используется и неоднократно госпитализаций из таких бредового агрессивного состояния. Из лечебной таблицы препаратов.

Из лечебной таблицы применялись ролептики, изменяло состояние, что безуспешно решено, что невозможно с помощью страха, который несомненно, который временами использовались попытками анксиолитических средств. Внутривенное активное быстрое наступление успокоения с некоторыми

Психопатологическая динамика	Назначения	
<p>15-я — 16-я недели (7-я — 8-я недели лечения лиогеном)</p> <p>Продуктивных симптомов нет. Выраженное снижение активности. Критика имеется, но не активная.</p>	<p>Лиоген по 4 мг утром и вечером</p>	<p>Стелазин утром и на ночь по 30 мг, днем 20 мг внутрь</p>
<p>17-я неделя</p> <p>Выписка</p>	<p>Амбулаторное лечение: стелазин — 70 мг, аминазин — 200 мг в сутки, циклодол — 10 мг в сутки.</p>	

Реакция, несмотря на большую давность заболевания, последовала уже в течение второй недели лечения лиогеном, причем раньше всего полностью исчезла «фобофобия». Интересно, что на этом фоне выявилась депрессивность с суточными колебаниями настроения. В связи с этим были назначены маленькие дозы триптизола, действие которого сказалось спустя 2 недели.

Амбулаторное применение лиогена оказалось также безопасным и удобным в связи с его слабой седативностью.

Представляет интерес и «история лечения» больного «К-ого», который много лет находится под нашим наблюдением и неоднократно госпитализировался. Во время одной из таких госпитализаций мы никак не могли справиться с приступами бредового агрессивного возбуждения этого постоянно напряженного больного.

Из лечебной таблицы 16 видно, что сочетание мощных нейролептиков, применявшихся в достаточно больших дозах не изменяло состояния больного в течение месяца. Тогда было решено, что безуспешность лечебных попыток связана с невозможностью с помощью стелазина и мажептила подавить страх, который несомненно постоянно испытывал больной и который временами резко усиливался, вызывая агрессию. Мы попытались использовать «эффект сложения» тормозящих и анксиолитических свойств трифтазина с избирательной анксиолитической активностью лиогена.

Внутривенное вливание лиогена обеспечило довольно быстрое наступление (на второй неделе) эффекта общего успокоения с некоторым улучшением доступности. При этом

больной сам сообщил о «сильном страхе», который он испытывал до применения лиогена.

Последующее наблюдение показало, что галлюцинации и бредовые идеи в значительной мере дезактуализировались.

Важно также подчеркнуть, что удовлетворительное состояние больного в течение ряда месяцев удавалось поддерживать уже одним стелазинном.

Хорошо известно, что наиболее торпидными в лечебном отношении являются больные шизофренией с синдромом Кандинского-Клерамбо. Тем более интересно, что некоторые новые психотропные средства, и в частности триседил (триперидол), помогают в таких случаях. Один из таких больных представлен в лечебной таблице 17*.

В отношении этого больного следует отметить разительное отличие в реакции на трифтазин и триседил. Месячный прием трифтазина (максимальная доза 55 мг в сутки) лишь успокоил больного и улучшил его сон, однако никакого эффекта в отношении главных компонентов психопатологической симптоматики он не дал.

Триседил начал оказывать свое действие уже на второй неделе, когда у больного оживилась психомоторная активность. На шестой неделе лечения, несмотря на ангину, ухудшившую состояние больного, тяжелейшая психопатологическая симптоматика синдрома Кандинского-Клерамбо исчезла полностью. Еще до этого на 3-й неделе больной перестал высказывать бред гипнотического влияния.

Важно также подчеркнуть, что редукции продуктивной психопатологической симптоматики предшествовал период эмоционально волевой активации, вызванной триседилом.

Это и другие подобные наблюдения (см. статью Р. Я. Вовина в этом сборнике) показывают, что триседил является нейрорептиком с общей мощной лечебной активностью, в основе которой лежит сочетание собственно психолепсии, т. е. успокаивающего действия и эффекта активации. Это сочетание и обеспечило, очевидно, освобождение больного от автоматизмов. Отсюда следует, что таких больных с самого начала надо лечить триседилом или сочетанием нейрорептика с антидепрессантом.

Общеизвестны трудности, с которыми связано лечение нейрорептиками больных с экспансивными синдромами.

В свое время мы уже обращали на это внимание [21], сопоставляя большую успешность лечения больных с отрицательной аффективностью (страх, тоска, например) по сравнению

* См. также статью Р. Я. Вовина, А. Б. Бравермана, Л. Ф. Костиковой в настоящем сборнике.

Больной А. 24
Безрецидивно

Психопатологическая

1-я неделя
Автоматизмы моторные. Бред гипнотического «открытости» сознания.

2-я неделя
Те же явления. Сильнее и чуть общ

3-я и 4-я недели
Без изменений.

5-я неделя
Без изменений.

6-я неделя
«Исчезла затормозившаяся симптоматика».

7-я и 8-я недели
Ангина. Общ

9-я неделя
Некоторое улучшение чувств к гипнотическому влиянию.

4 Зак. 4

Больной А., 24 года. Шизофрения. Параноидная форма.
Безремиссионное течение. Давность заболевания 6 лет

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>1-я неделя</p> <p>Автоматизмы моторные, сенсорные, идеаторные. Бред гипнотического влияния, чувство «открытости». Бывает тревожен. Бессонница.</p>	<p>Трифтазин от 5 мг 2 раза в день первые 3 дня, а затем 10 мг утром, 10 мг днем, 10 мг вечером.</p> <p>Циклодол по 2 мг 3 раза в день</p>
<p>2-я неделя</p> <p>Те же явления. Сон улучшился. Стал спокойнее и чуть общительнее.</p>	<p>Трифтазин по 15 мг 3 раза в день.</p> <p>Циклодол — прежние дозы</p>
<p>3-я и 4-я недели</p> <p>Без изменений.</p>	<p>Трифтазин 20 мг утром, 15 мг днем, 20 мг на ночь.</p> <p>Циклодол — прежние дозы.</p>
<p>5-я неделя</p> <p>Без изменений.</p>	<p>Триседил по 0,5 мг 3 раза в день. Через 3 дня по 1 мг 3 раза в день.</p> <p>Трифтазин отменить.</p>
<p>6-я неделя</p> <p>«Исчезла заторможенность мыслей, голова стала ясней». Остальная продуктивная симптоматика без перемен.</p>	<p>Триседил по 1 мг утром и днем, 2 мг вечером.</p>
<p>7-я и 8-я недели</p> <p>Ангина. Общее ухудшение состояния</p>	<p>Те же назначения.</p>
<p>9-я неделя</p> <p>Некоторое оживление интересов, появились чувства к близким. Не высказывает идей гипнотического влияния.</p>	<p>Триседил по 2 мг 3 раза в день.</p>

Психопатологическая динамика	Назначения
10-я неделя Без перемен.	Триседил по 3 мг 3 раза в день.
11-я неделя Живой интерес к близким. Автоматизмы исчезли. Критики к ним нет. Жалуются на слабость.	Назначения те же.
12-я — 13-я недели Без перемен.	Назначения те же.
14-я неделя Продуктивных симптомов нет. Согласен, что был болен, но активной критики нет.	Триседил — те же дозы. Мелипрамин по 25 мг утром и днем, через 3 дня — 50 мг утром, 25 мг — днем.
15-я неделя Продуктивных симптомов нет. Стал более подвижен и несколько более общителен.	Назначения те же.
16-я неделя Активность и общительность нарастают. Отношение к болезни критическое, но критика носит общий характер.	Амбулаторное лечение: галоперидол по 4,5 мг 3 раза в день; мелипрамин 50 мг утром, 25 мг днем; циклодол по 2 мг 3 раза в день.
17-я неделя Выписка.	

с маниакальными или другими близкими картинами, окрашенными положительными эмоциями.

Особенно возрастает терапевтическая торпидность экспансивных синдромов в тех случаях, когда они усложняются и включают в себя такие содержательные нарушения мышления, как бред. Парафренные картины являются именно такими сложными неоднородными синдромами. В структуре параф-

...ного синдрома...
...положительных эмоций...
...эту противоречивость...
...с большим трудом...
...быстро, но экспансивно...
...сопротивляемость...
...воздействиям...
...такие явления...
...таблицы 18, у больного...
...в течение двух месяцев...
...раздражительности...
...проявления синдрома...
...на экспансивном фоне...
...Сочетание галоперидола с...
...состояние больного уже спустя...
...бинированного лечения. Особе...
...стоятельство, что примененное...
...тех компонентах синдрома, к...
...стентными. Речь идет об и...
...представлений, т. е. о нормал...
...котором «снижении» настрое...
...сложный компонент синдрома...
...позже и еще позднее под...
...анализу...
...Из таблицы 19 (больной В...
...сравнительная лечебная акт...
...тила в отношении кататон...
...Даже внутривенное вливание...
...совершенно неэффективным...
...Вместе с тем применение м...
...однако и этот препарат тол...
...на короткий срок. Интере...
...бирательно устранил гла...
...сивность, приблизив состо...
...мании...
...Этим действие средни...
...счете на внутривенный пр...
...казывает, что в таких пр...
...60—80 мг в сутки в мал...
...дозы мажептила в пред...
...кислый литий, доведя...
...Эффект наступал пост...
...вал не только психод...
...мышление...
4

ренного синдрома часто ведущий компонент выступает в виде положительных эмоций, но с наличием и отрицательно окрашенных переживаний, с пышным фантастическим бредом, отражающим эту противоречивость эмоционального фона.

В таких случаях терапевтическая резистентность преодолевается с большим трудом. Иногда отрицательно окрашенные бредовые переживания (идеи преследования) устраняются относительно быстро, но экспансивные идеи обнаруживают исключительную сопротивляемость различным терапевтическим воздействиям.

Именно такие явления наблюдались, как это видно из лечебной таблицы 18, у больного Г. Лечение галоперидолом и тизерцином в течение двух месяцев смогло устранить только гневливость и раздражительность и оставило неизменным основные проявления синдрома (нелепый фантастический бред на экспансивном фоне).

Сочетание галоперидола с литием значительно улучшило состояние больного уже спустя две недели после начала комбинированного лечения. Особенно следует подчеркнуть то обстоятельство, что примененное сочетание стало сказываться на тех компонентах синдрома, которые являются наиболее резистентными. Речь идет об исчезновении ускоренного течения представлений, т. е. о нормализации темпа мышления при некотором «снижении» настроения. «Надстроечный», наиболее сложный компонент синдрома — бред, дезактуализировался позже и еще позднее подвергся прямому критическому анализу.

Из таблицы 19 (больной В.) прежде всего отчетливо видна сравнительная лечебная активность галоперидола и мажептила в отношении кататано-гебефренической симптоматики. Даже внутривенное вливание 12,5 мг галоперидола оказалось совершенно неэффективным в течение месяца его применения. Вместе с тем применение мажептила было более успешным, однако и этот препарат только уменьшил возбуждение и то на короткий срок. Интересно при этом, что мажептил избирательно устранил главным образом злобность и агрессивность, приблизив состояние больного к картине гневной мании.

Этим действие средних доз мажептила (24—36 мг в пересчете на внутренний прием) было исчерпано. Наш опыт показывает, что в таких случаях увеличение доз мажептила до 60—80 мг в сутки малоэффективно. Поэтому мы, оставляя дозы мажептила в пределах 30 мг, назначили больному углекислый литий, доведя его дозы от 1650 до 1950 мг в сутки. Эффект наступал постепенно, но более гармонично охватывал не только психомоторику и эмоциональную сферу, но и мышление.

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>10-я, 11-я недели</p> <p>Поведение стало упорядоченным. Настроение несколько приподнятое, нет ускоренного течения представлений. Сам активно бреда не высказывает. Просит считать все это его «гипотезой». Мышечная скованность.</p>	<p>Назначения те же.</p> <p>Циклодол по 2 мг 3 раза в день.</p>
<p>12-я, 13-я, 14-я недели</p> <p>Настроение слегка повышенное. Бредовые идеи дезактуализировались. Больной уклоняется от разговоров на эти темы. Работает. Скованность держится. Сонлив и днем</p>	<p>Галоперидол 4,5 мг утром, 3 мг днем, 6 мг на ночь — внутрь. Литий — те же дозы.</p>
<p>15-я неделя</p> <p>Стал еще спокойнее. Настроение лишь слегка приподнятое. При расспросах о бреде прямо его критически не расценивает, но говорит, что он «всегда был склонен к юмору».</p>	<p>Галоперидол 3 мг утром, 2,5 мг днем, 4,5 мг на ночь — внутрь. Литий — те же дозы.</p>
<p>16-я неделя</p> <p>Спокоен, вял, сонлив. Бреда не продуцирует. Объясняет свои высказывания «склонностью к фантазиям». Строит реальные планы.</p>	<p>Галоперидол 1,5 мг утром, 0,75 мг днем, 1,5 мг на ночь. Литий — прежние дозы.</p>
<p>17-я неделя</p> <p>Выписка</p>	<p>Галоперидол отменен. Литий по 0,3 три раза в день сохранен для амбулаторного лечения.</p>

Больной К. (таблица 20) представляет интерес не только как случай успешного лечения шизофрении с онейроидно-кататоническим синдромом, но и с теоретической стороны.

Больной К. многократно помещался в наше отделение то по поводу депрессивно-паранойдных, то по поводу онейроидно-кататонических состояний. Он неизменно выходил из психоза под влиянием лечения различными нейролептиками (аминазин, резерпин, трифтазин). Однако ни в одном случае психотическое состояние не исчезало так быстро, как под влиянием лиогена. Этот препарат, как анксиолитик мы решили назначить

Таблица 19

Больной В., 20 лет. Шизофрения. Синдром кататоно-гебефренический.
Течение — ремиттирующее

Психопатологическая динамика	Назначения
1-я неделя Бурное, агрессивное моторное возбуждение с нелепой дурашливостью, атактическим мышлением.	Галоперидол по 5 мг утром и на ночь и 2,5 мг днем — все внутривенно на глюкозе.
2-я, 3-я и 4-я недели Психомоторное возбуждение стало менее постоянным и не столь бурным. Речь разорванная. Контакт — урывками.	Назначения те же.
5-я неделя Состояние прежнее.	Галоперидол отменить. Мажептил по 3 мг утром и днем и 4 мг на ночь внутримышечно.
6-я неделя Поведение более спокойное и упорядоченное. Злобность лишь временами. Дурашливость и нарушения мышления — прежние.	Мажептил по 4 мг 3 раза в день — внутримышечно.
7-я, 8-я недели Работает на трудотерапии, но временами возбуждается, делается злобным. По-прежнему болтлив, поверхностен, иногда атактические замыкания, соскальзывание в мышлении.	Мажептил утром и днем по 4 мг внутримышечно, вечером 6 мг — внутрь.
9-я, 10-я недели Вновь стал более возбужден. Психопатологическая картина приближается к гневной мании, но с грубой расторможенностью, а также с соскальзываниями и атактическими замыканиями в мышлении.	Мажептил по 12 мг 3 раза в день внутрь. Литий по 0,45 3 раза в день.
11-я, 12-я недели Некоторое успокоение.	Мажептил по 10 мг 3 раза в день внутрь. Литий — прежние дозы.

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>13-я неделя</p> <p>Стал спокойнее, исчезла гневливость, но состояние неустойчивое. Ежедневные приступы возбуждения с гневливостью и дурашливостью.</p>	<p>Назначения те же.</p>
<p>14-я неделя</p> <p>Без изменений.</p>	<p>Мажептил по 8 мг 3 раза в день внутрь. Литий по 0,6 утром и на ночь, 0,45 — днем.</p>
<p>15-я неделя</p> <p>Приступов возбуждения нет. Мышление упорядоченное. Критика — отсутствует.</p>	<p>Назначения те же.</p>
<p>16-я, 17-я недели</p> <p>Изредка возбуждается, но быстро успокаивается.</p>	<p>Мажептил по 10 мг 3 раза в день внутрь. Литий — в тех же дозах.</p>
<p>18-я, 19-я недели</p> <p>Без перемен.</p>	<p>Литий по 0,6 утром и днем, 0,45 в 17 часов и 0,3 — в 22 часа.</p>
<p>20-я неделя</p> <p>В продолжении последних двух недель приступов возбуждения не было.</p>	<p>Прежние назначения.</p>
<p>21-я неделя</p> <p>Совершенно спокоен, поведение и мышление упорядоченные, без формальных расстройств. Суждения поверхностны. Критики нет. Строит более или менее реальные планы.</p>	<p>Постепенно (в течение 2 недель) переведен на прием трифтазина по 10 мг утром и на ночь и 5 мг днем внутрь Литий: 0,45 утром, 0,3 — днем, 0,45 — в 17 часов, 0,3 — в 22 часа.</p>
<p>Выписка с указанными дозами трифтазина и лития.</p>	

Таблица 20

Больной К., 31 год. Шизофрения. Синдром
онейроидно-кататонический, течение — в форме шубов.
Давность заболевания — 7 лет. Длительность данного приступа
6 дней до начала лечения

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>Кататонический ступор. (В последующем сообщил об устрашающих онейроидных переживаниях).</p> <p>1-й день</p> <p>Субступорозное состояние. Мутизм, ест с рук.</p>	<p>Лиоген 1 мг утром, 1 мг вечером, внутримышечно.</p>
<p>2-й день</p> <p>Психомоторное возбуждение. Испытывал страх, кричал, что «пьют кровь». Нападал на больных и персонал.</p>	<p>Лиоген 1 мг утром, 2 мг днем, 1 мг вечером, внутримышечно.</p>
<p>3-й день</p> <p>Психомоторное возбуждение со страхом, кричал, что его «окружают волки». Отказ от пищи. Не спал ночью.</p>	<p>Лиоген 1 мг утром, 2 мг днем, 2 мг вечером. Циклодол по 2 мг 3 раза в день.</p>
<p>4-й день</p> <p>Вступил в беседу с врачом. Сказал, что ему стало спокойнее. Ел самостоятельно. Спал хорошо.</p>	<p>Назначения прежние.</p>
<p>5-й день</p> <p>Приветливо встретил врача и охотно рассказал о пережитом болезненном состоянии. Испытывал многочисленные фантастические калейдоскопически сменявшиеся переживания. Они были окрашены то страхом (все началось с ощущения враждебности окружающего), то гневом (хотел всех убить), то чувством вины. Реальную обстановку не воспринимал. Настроение сегодня слегка приподнятое. От критического анализа уклонился.</p>	<p>Назначения те же</p>
<p>6-й день</p> <p>Спокоен, появляются элементы критики к перенесенному психотическому состоянию.</p>	<p>Лиоген внутрь 2 мг утром, по 4 мг днем и вечером.</p>

Психопатологическая динамика	Назначения
<p>7-й — 10-й дни</p> <p>Испытывает временами чувство открытости, сообщает об автоматизмах мышления. Критики нет.</p>	Назначения те же.
<p>3-я неделя</p> <p>Вполне упорядоченное поведение. Критически анализирует перенесенное онейроидное состояние. Явлений психического автоматизма нет. Критика к этим переживаниям не появилась.</p>	<p>Лиоген утром отменить, по 4 мг днем и вечером.</p> <p>Галоперидол 3 мг утром.</p>
<p>4-я неделя</p> <p>Был в домашнем отпуске. Вел себя вполне упорядоченно. Сообщил, что был эпизод, когда он испытывал кратковременно сильный страх.</p>	<p>Лиоген вечером 4 мг, галоперидол по 3 мг утром и вечером.</p>
<p>5-я неделя</p> <p>Психотических явления не обнаруживает. Критика неустойчивая и неактивная.</p>	<p>Галоперидол по 2 мг 3 раза в день</p>
<p>6-я неделя</p> <p>Хорошее состояние. Прежний тип критики. Выписка.</p>	<p>Галоперидол 3 мг утром, 4,5 мг днем, 3 мг на ночь.</p> <p>Аминазин 75 мг на ночь</p>

больному, имея в виду то обстоятельство, что все его психотические приступы, как правило, начинались со страха, который продолжал доминировать и в развернутой психотической картине. Интересно, что изолированный эпизод страха имел место и после выхода больного из онейроидного состояния во время домашнего отпуска (4-я неделя). Таким образом, и ведущая роль страха в психотической картине, и мощный изолированный анксиолитический эффект лиогена можно считать подтвержденными и для больного К. и других сходных больных. Замена лиогена галоперидолом перед выпиской была осуществлена для того, чтобы этот препарат можно было продолжать давать больному дома тайно от него, в пищу. Как правило, больной вскоре после выписки переставал принимать назначенные лекарства или соглашался принимать

только аминазин, да и то в небольших, неэффективных дозах. Галоперидол же легко давать больному в пищу, так как он не портит ее вкуса.

Заключая изложение результатов лечения этого больного, нельзя обойти молчанием и то обстоятельство, что это тяжелое психотическое состояние было устранено именно лиогеном, препаратом, не отличающимся очень большой лечебной активностью, такой, например, как трифтазин. Мы полагаем, что этот эффект лиогена не случаен и что он связан с его сильной, но избирательной анксиолитической активностью при очень слабой седативности. Именно поэтому лиоген и оказался наиболее удачным лечебным агентом для больного, в синдроме которого страх занимал доминирующее положение. Быстрота наступления эффекта, с нашей точки зрения, указывает на то, что другие, содержательные компоненты синдрома были тесно спаяны с переживанием страха. Устранив страх, лиоген «разрушил» весь сложный синдром. Интересно, что автоматизмы, очевидно связанные с другими механизмами нарушений психической деятельности, сохранялись несколько длительнее.

Описанием процесса лечения больного К. (табл. 20) мы заключаем изложение способов и результатов применения современных нейропсихотропных средств для лечения аффективных психозов и шизофрении.

Мы, конечно, не могли охватить всё разнообразие вариантов психотических форм и способов их лечения, но постарались представить наиболее типические случаи.

В выборе средств и приемов терапии этих больных мы по-прежнему опирались на определенную систему взглядов относительно главных, первичных направлений действия современных нейропсихотропных средств и представления, касающиеся архитектуры психопатологических синдромов. Изложенный материал, литературные данные [7, 37, 38] исследования нашего коллектива убедительно показывают, что основой успешного лечения психических заболеваний прежде всего является целенаправленный анализ структуры психопатологических синдромов.

Вместе с тем мы хотим подчеркнуть, что такое изучение структуры психопатологических синдромов ни в коем случае не должно быть статичным. Синдром не является ни преформированным готовым образованием, ни неизменной ригидной структурой. Фактически закономерности преобразования синдромов и должны рассматриваться как психопатологическая база «психиатрии течения», которую разрабатывает А. В. Снежневский и его сотрудники [38]. Особое значение приобретают преобразования синдромов, развертывающиеся в процессе терапии психотропными средствами. Эти изменения должны

1. Авруцкий Г. Я. — Суждение в лечении шизофрении.
2. Scheragd M. A. 1962, I, p. 328
3. Снежневский А.

тщательно регистрироваться поскольку они могут подтвердить или отвергнуть наши структурные психопатологические гипотезы, а вместе с тем и адекватность лечебных назначений. Дальнейшие преобразования психопатологической картины, наступающие во время лечения, также учитываются для того, чтобы лечебные мероприятия могли соответствующим образом и своевременно перестраиваться, четко следуя за изменениями ведущих компонентов синдрома.

Все это дает основание считать, что врач, осуществляющий лечение больных, вместе с тем активно участвует в разработке материалистической динамической психопатологии, которая является не только базой «психиатрии течения», но обеспечивает и совершенствование современной «психиатрии лечения». «Психиатрия лечения» это вместе с тем и фармакопсихопатология, с помощью которой мы постоянно обогащаем свои знания о закономерностях формирования и распада психопатологических структур, их зависимости от состояния мозга, связях с особенностями характера и тенденциями больной личности. В конечном счете, все эти сведения повышают качество лечения. Этому также помогает все большая и большая возможность использования избирательно действующих нейropsychотропных средств. Вместе с тем эта избирательность лекарственных средств, с одной стороны, и преобразования психопатологической картины, наступающие в процессе лечения — с другой, все чаще и чаще требуют сочетанного применения различных, в том числе и противоположно действующих лекарственных средств (например, нейролептик и антидепрессант, «мозаично» действующие и т. п.). С конкретными иллюстрациями этих положений мы знакомим читателя выше.

В заключение мы хотим подчеркнуть, что предложенные здесь типичные варианты применения современных нейropsychотропных средств отражают опыт нашего коллектива. Мы далеки от мысли считать этот опыт и его результаты оптимальными, но полагаем, что он заслуживает терпеливой проверки практикой. При этом следует иметь в виду, что изложенные методические приемы терапии аффективных психозов и шизофрении могут быть использованы как типические модели для построения системы лечения и других психических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г. Я. — Современные psychотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., 1964, с. 303
2. Scherpard M. A. and L. Wing. — Advances in Pharmacology, 1962, I, p. 328
3. Снежневский А. В. — Клиническая медицина. 1961, 10, с. 126

4. Sigg E. — Canad Psychiat. Ass. J. 1959. 4, Suppl. p. 575
5. Лапин И. П. — Труды Ленингр. научно-иссл. психоневрол. и-та им. В. М. Бехтерева, т. XXXIV, «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний», с. 63.
6. Хвиливицкий Т. Я. — Труды Ленингр. научно-иссл. психоневрол. и-та им. В. М. Бехтерева, т. XXXIV, «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний», с. 179
7. Petrilowitsch N. — Psychiatrische Krankheitslehre und psychische Pharmakotherapie, 1955, Basel — New-York, s. 120
8. Kielholz P. — Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie, Stuttgart 1967, s. 201.
9. Вовин Р. Я. — Материалы конференции, посвященной 100-летию больницы им. И. М. Балинского, Л. 1967, с. 57
10. Хвиливицкий Т. Я. — Тр. Ленингр. научно-иссл. психоневрол. и-та им. В. М. Бехтерева, Л. 1961, т. XXIV, с. 113
11. Хвиливицкий Т. Я. — II Conferentia Hungarica pro Therapia et Envestigatione in Pharmacologia. Budapest, 1964, p. 170.
12. Freyhan F. A. — in Book: Drugs and Behavior U.S.A. 1960, p. 184
13. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Сб. трудов Ленингр. научно-иссл. психоневролог. и-та им. В. М. Бехтерева, т. XXXIV, с. 289
14. Хвиливицкий Т. Я. — «Вопросы психиатрии и невропатологии». Сб. научных трудов Ленингр. научного о-ва невропатологов и психиатров, в. X, Л. 1964
15. Нуллер Ю. Л. — Труды Ленингр. научно-иссл. психоневрол. и-та им. В. М. Бехтерева, т. XXXIV «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний», с. 131
16. Зачепиский Р. А. — В кн.: «Вопросы сексопатологии». Материалы научно-практической конференции. М. 1969, с. 48
17. Lange J. — Die endogenen und Reaktiven Gemütskrankungen und die manisch — depressive Konstitution in: O. Bumke Handbuch der Geisteskrankheiten. VI Spez. Teil. II Berlin, 1928
18. Нуллер Ю. Л. — Тр. Ленингр. научно-иссл. психоневрол. и-та им. В. М. Бехтерева, т. XXXIV, «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний», с. 167
19. Невзорова Т. А. — Тр. Ленингр. научно-иссл. психоневрол. и-та им. В. М. Бехтерева, Л. 1963, т. XXIX, с. 145.
20. Хвиливицкий Т. Я. — Тр. Ленингр. научно-иссл. психоневролог. и-та им. В. М. Бехтерева, Л. 1963, т. XXIX, с. 75
21. Хвиливицкий Т. Я. — Ж. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1961, 5, с. 725
22. Авруцкий Г. Я. — В кн.: Вопросы фармакологии, М. 1962, с. 363
23. Deniker P. — Rev. Path. Comp. 1969. 69. 801, p. 101
24. Meyer H. — Med. Welt. Stuttgart, 1967, 10, s. 538
25. Хвиливицкий Т. Я., Беляев В. П., Колесникова М. Я. В кн.: Физиологические, биохимические и фармакологические эффекты ГАМК в нервной системе. Л. 1964, с. 32
26. Хвиливицкий Т. Я. — Учение о маниакально-депрессивном психозе и клиника его атипичных форм. Автореферат докторск. диссертации, Л. 1958, с. 35
27. Хвиливицкий Т. Я. и Вовин Р. Я. — Сб. трудов, посвященных юбилею проф. Д. С. Озерецковского, М. 1970.
28. Lambert P. et Revol L. — Presse Med. 1960, 68, 41, p. 1509
29. Авруцкий Г. Я. — Второй Всероссийский съезд невропатологов и психиатров (Материалы к съезду), М. 1967, с. 467
30. Наджаров Р. А. — Ж. Невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1962, в. 6, с. 921

31. Смулевич А. Б., Головань Л. И., Соколова Е. Д. и Цуцульковская М. Я. — Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1968, 2, с. 246
32. Бажин Е. Ф. — Клинико-аудиометрическое исследование слуховых галлюцинаций при некоторых психических заболеваниях. Автореф. канд. дисс. М. 1967, с. 17
33. Хвиливицкий Т. Я., Малахов Б. Б., Рубинова Р. С. и Каплан Л. Р. — Комплексная трудовая и фармакологическая терапия больных шизофренией в условиях лечебно-трудовых мастерских психоневрологических диспансеров. Л. 1967, с. 24
34. Хвиливицкий Т. Я., Зачепиский Р. А., Ерышев О. Ф., Михаленко Н. И. — В кн.: Меллерил и его применение в клинике. М. 1970, с. 76
35. Каплан Л. Р. — В кн.: «Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний» Материалы к научной конференции. Л. 1964, с. 35
36. Greeff K., Wagner J. — Arzneimittel Forsch. 1969, 19, № 10, s. 1662
37. Wiek H. H., — Med. Welt, 1961.
38. Kielholz P. Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker. München, 1966, s. 140.
39. Шизофрения. — Клиника и патогенез. Под общей редакцией А. В. Снежневского, Изд. «Медицина», М. 1969, с. 460
-

АНТИДЕП

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ЛЕНИНГРАДСКОГО
ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ
АНТИДЕПРЕССАНТОВ И
ЕЕ ОЦ

Ю. Л.

Отделение фармакологического
руководитель — профессор Т. Я. Хвалит
Психического института им. В. М. Б
М. М.

При изучении психотроп
ческое испытание играет зн
исследованиях других групп
в психофармакологии ценно
ментов на животных ограни
психических заболеваний и
в опытах на животных явле
более психики расстройной.
танию обычно обнаружива
старается найти и описать
лучше всего реагируют на т
а клинический фармаколо
максимально точную количе
тической активности препара
с тем, чтобы эти данные б
оценки, необходимой для д
новых, более эффективных
направления тесно перепл
трудно разделить. Во ве
ческого испытания являе
нового лекарства, котора
результатами исследовани
связь между особенност
ческим строением и фар
определить показания к
Вскоре после появле
ных средств и начала и
в литературе стали

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЕЕ ОЦЕНКИ

Ю. Л. Нуллер

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — профессор Т. Я. Хвиливицкий) Ленинградского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

При изучении психотропных лекарственных средств клиническое испытание играет значительно бóльшую роль, чем при исследовании других групп лекарств. Это объясняется тем, что в психофармакологии ценность фармакологических экспериментов на животных ограничена нашим незнанием патогенеза психических заболеваний и невозможностью моделировать в опытах на животных явления человеческой психики, а тем более психики расстроенной. В подходе к клиническому испытанию обычно обнаруживаются две тенденции: клиницист старается найти и описать те формы заболевания, которые лучше всего реагируют на терапию исследуемым препаратом, а клинический фармаколог стремится прежде всего получить максимально точную количественную характеристику терапевтической активности препарата в однородной группе больных с тем, чтобы эти данные были пригодны для сравнительной оценки, необходимой для дальнейшего направленного синтеза новых, более эффективных лекарств. Однако практически оба направления тесно переплетаются в каждом исследовании и трудно разделимы. Во всяком случае конечной целью клинического испытания является получение точной характеристики нового лекарства, которая позволила бы при сравнении с результатами исследования других сходных препаратов выявить связь между особенностями терапевтического действия, химическим строением и фармакологическими эффектами, а также определить показания к его применению.

Вскоре после появления первых психотропных лекарственных средств и начала их широкого клинического исследования в литературе стали появляться многочисленные и крайне

противоречивые сообщения об их терапевтической эффективности. Расхождения в результатах испытаний каждого из препаратов были настолько велики, что исключали возможность их достоверной сравнительной оценки. В связи с этим появилась тенденция к максимальной объективизации клинической оценки новых психотропных средств с тем, чтобы приблизить клиническое испытание к стандартному уровню экспериментальных исследований. В клинических испытаниях стали применяться методики двойного слепого опыта, плацебо, градуированные оценочные шкалы, статистическая обработка данных и т. п. Однако чрезвычайно большие различия терапевтической чувствительности отдельных больных при относительной малочисленности групп, в которых проводятся испытания, обуславливают значительный разброс данных, характеризующих результаты терапии даже в строго контролируемых исследованиях. Поэтому в последнее время все большее внимание стали уделять индивидуальным и групповым особенностям участвующих в клиническом испытании больных и различным факторам, сказывающимся на результатах терапии. Хотя в настоящей работе мы прежде всего рассмотрим ряд факторов, определяющих эффективность лечения антидепрессантами, однако большинство из них имеют значение и при терапии другими группами психотропных лекарственных средств.

Различные факторы, определяющие результаты лечения и окончательную оценку исследуемого препарата, могут быть разделены на две группы. 1) непосредственно влияющие на характер и степень проявления фармакологического действия и связанного с ним терапевтического эффекта лекарства и 2) искажающие правильную оценку этого терапевтического эффекта.

1. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

1. Как показал более чем десятилетний опыт применения антидепрессантов при лечении депрессивных состояний различного генеза, нозологическая принадлежность депрессии в значительной степени определяет эффективность терапии тем или иным препаратом: так, реактивные и невротические депрессии, даже неглубокие, плохо лечатся имипрамином или ингибиторами МАО. В отдельных случаях тревожно-депрессивные и даже депрессивно-бредовые состояния при органических заболеваниях мозга (например, ревматической этиологии) неожиданно хорошо и быстро реагируют на терапию небольшими дозами антидепрессантов, хотя чаще наблюдаются значительные трудности в лечении депрессий органического

генеза. Худшие результаты получены при лечении депрессивных синдромов в рамках шизофрении по сравнению с лечением эндогенной депрессии. Учитывая все эти факты, а также то, что у больных шизофренией антидепрессанты могут обострить «основную» симптоматику, которая в этом случае замаскирует проявления депрессии, для оценки антидепрессивного эффекта лекарств в качестве «эталона» обычно используются больные эндогенной депрессией.

2. Наиболее важное значение для результатов лечения антидепрессантами имеет психопатологическая структура депрессивного синдрома [1]. Во-первых, она является главным критерием для выбора определенного препарата. В настоящее время имеется несколько схем для выбора антидепрессантов, основанных на простой закономерности, — чем больший удельный вес имеет тревога в структуре депрессивного синдрома, тем большим транквилизирующим компонентом действия должен обладать назначаемый препарат [2, 3, 4]. Известно, что при анергической депрессии и астено-депрессивном синдроме показаны ингибиторы МАО или пертофран; при меланхолическом — пертофран, имипрамин, анафранил; при тревожно-депрессивном — траусабун, нортриптилин, амитриптилин; при резко ажитированной депрессии или депрессии со страхом — инсидон, труксал, левомепромазин (тизерцин), меллерил. Если назначить больному с тревожно-депрессивным синдромом антидепрессант из группы ингибиторов МАО, обладающий слабым транквилизирующим и сильным стимулирующим компонентами действия, то он вызовет усиление тревоги и ухудшение состояния больного, и, наоборот, назначение инсидона больному с анергической депрессией лишь усилит вялость, анергию, подавленность.

Таким образом, если, например, начать клиническое испытание нового антидепрессанта — ингибитора МАО — в группе, где по каким-то причинам значительную часть составляют больные с тревожно-депрессивным синдромом, то результаты наверняка окажутся отрицательными, что, однако, не должно свидетельствовать о низкой терапевтической эффективности исследуемого препарата при других формах депрессии.

3. Психопатологическая симптоматика может служить не только критерием для выбора лекарств, но и указывать на резистентность депрессивного синдрома к терапии вообще. Так, наличие в структуре депрессивного синдрома выраженных деперсонализационных явлений резко ухудшает прогноз терапии и антидепрессантами, и электрошоками.

4. Результаты лечения антидепрессантами зависят также от тяжести депрессивной симптоматики: в наших исследованиях результаты терапии антидепрессантами в синдромологически

и нозологически однородной группе больных четко коррелировали с тяжестью депрессивной симптоматики, определяемой с помощью оценочной градуированной шкалы: депрессивные состояния с тяжестью более 2,3 условных единиц не поддавались лечению ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами [5].

5. При прочих равных условиях длительные (продолжительностью год и более) депрессивные фазы в рамках маниакально-депрессивного психоза значительно хуже поддаются всем видам антидепрессивной терапии [6].

6. Большое число предшествующих депрессивных фаз также ухудшает прогноз терапии, особенно если они ранее лечились антидепрессантами [7].

7. Некоторые различия в реакции на лечение обнаруживаются на разных этапах депрессивной фазы [8]: так, во второй ее половине антидепрессанты оказывают, как правило, более сильное терапевтическое действие, чем в первой. Опыт показывает, что в начале фазы при прочих равных условиях лучше назначать препараты с несколько более выраженным транквилизирующим компонентом действия, а к концу ее спонтанного течения — с более выраженным стимулирующим компонентом.

8. На действии лекарств сказываются возрастные особенности. Обычно больные в старческом возрасте реагируют на значительно меньшие дозы антидепрессантов [9]. Кроме того, у пожилых больных антидепрессанты чаще вызывают усиление тревоги, поэтому имеет смысл назначать им препараты с несколько более выраженным транквилизирующим компонентом действия, чем следовало бы из анализа синдрома и вышеуказанных схем. Так, при выраженном меланхолическом синдроме пожилому больному лучше назначить траусабун или амитриптилин (триптизол), а не имипрамин (мелипрамин), как рекомендуется больным молодого и среднего возраста.

9. При анализе терапии антидепрессантами мы обычно привыкли связывать ее результаты с особенностями психопатологической картины заболевания или с состоянием и особенностями центральной нервной системы больного. Однако за последнее время в связи с изучением метаболизма трициклических антидепрессантов обнаружилось, что в большом количестве случаев низкая эффективность лечения зависит от особенностей обмена антидепрессантов в организме данного больного [10]. Для того чтобы антидепрессант начал оказывать свое терапевтическое действие необходимо, чтобы его концентрация в крови достигла определенного минимального стабильного уровня. Однако у некоторых больных ферментные системы, инактивирующие трициклические антиде-

прессанты, обладают большой активностью и настолько быстро разрушают их, что необходимая стабильная концентрация препаратов в крови не может образоваться. Поэтому у таких больных даже большие дозы трициклических антидепрессантов не оказывают терапевтического действия и не вызывают обычных побочных эффектов. Повышенная активность инактивирующих ферментных систем бывает генетически обусловленной: часто у близких родственников этих больных, не страдающих психическими заболеваниями, трициклические антидепрессанты также инактивируются с повышенной скоростью. Активность этих же ферментных систем повышается также у лиц, длительное время принимавших барбитураты. Возможно, длительный прием барбитуратов и близких к ним по строению противосудорожных средств объясняет высокую терапевтическую резистентность депрессивных состояний, наблюдающихся у лиц с эпилептическими припадками. Мы имели возможность наблюдать такого больного, страдающего малыми эпилептическими припадками и длительными, вполне типичными по клинической картине депрессивными состояниями. Лечение большими дозами триптизола (до 300 мг и более в день), а затем и мелипрамином (до 400 мг) не вызывало изменений в психическом состоянии больного и не сопровождалось какими-либо побочными явлениями. И лишь лечение производным дибензодиазепина — новерилом привело к снятию депрессивной симптоматики. При менее выраженной резистентности такого происхождения необходимо не только увеличить дозу антидепрессанта, но и распределить ее более равномерно в течение суток, увеличив число приемов. Такая схема позволит лучше поддерживать необходимый уровень препарата в крови в течение суток.

Из-за индивидуальных различий в скорости инактивации трициклических антидепрессантов и в чувствительности центральной нервной системы к антидепрессивной терапии эффективные терапевтические дозы для отдельных больных значительно колеблются. Поэтому при испытании антидепрессантов в стандартных дозах можно получить резко заниженные результаты, не соответствующие терапевтической эффективности лекарства. Так, при испытании имипрамина в суточных дозах до 150 мг его терапевтическое действие мало отличалось от эффекта плацебо. Увеличение дозы до 200 мг и выше резко повысило эффективность терапии, приблизив ее к эффекту ЭСТ [11]. Однако чрезмерное увеличение дозы может привести к побочным эффектам, из-за которых иногда приходится прерывать лечение. Поэтому, чтобы получить достоверные данные, действительно характеризующие терапевтическую силу испытываемого антидепрессанта, его

необходимо применять в оптимальных для каждого больного дозах. Критерием такой дозы Горвитц [12] предложил считать появление первых признаков постуральной гипотензии. Однако эти наблюдения требуют дальнейшей проверки.

Для клинициста знание этих факторов имеет практическое значение для выбора терапии и предсказания ее результатов. Для клинического психофармаколога они важны при определении понятия «однородной группы». Дело в том, что при получении количественных данных, пригодных для сравнительной оценки и применения статистических методов обработки, необходимо иметь дело с однородным материалом. Так как целью клинического испытания является определение терапевтической эффективности лекарства, то однородными группы должны быть по терапевтической чувствительности. Разумеется, достижение полной однородности по этому признаку практически невозможно, однако при подборе больных и анализе результатов терапии необходимо учитывать перечисленные факторы, о чем будет сказано ниже.

II. ФАКТОРЫ, ИСКАЖАЮЩИЕ ОЦЕНКУ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Эта группа факторов и методы их коррекции известны значительно лучше и им посвящена обширная литература. К факторам, могущим исказить оценку терапевтической эффективности лекарства, относятся: 1) плацебо-эффект, 2) предвзятость и субъективность в оценке врачом действия лекарства и 3) колебания в течении заболевания, не связанные с действием лекарства и обусловленные другими эндогенными и экзогенными причинами.

1. Плацебо-эффектом называются изменения в состоянии больного, возникшие в результате психотерапевтического воздействия самого факта приема лекарства, поскольку именно с лекарством связывает больной свои надежды на выздоровление. Отрицательное отношение к терапии, неверие в лекарство может отрицательно сказаться на состоянии и самочувствии больного (так называемый «отрицательный» плацебо-эффект). Величина и направленность плацебо-эффекта зависят от личности больного, степени внушаемости, его предшествующего опыта и определяемого этим опытом отношения к терапии, а также, что очень важно, от его отношения к врачу, веры в него. Поэтому окончательный результат применения лекарства составляется из двух компонентов: собственно лечебного действия препарата, непосредственно связанного с его фармакологическими свойствами, и плацебо-эффекта. Для того чтобы получить оценку терапев-

терапевтической эффективности
эффекта терапии вычест
целью контрольной группы
лебо-лекарственную форму
препарат, но лишенную ег
тем из изменений, наступ
всей группы больных в ре
паратом, «вычитают» из
плацебо. Полученная ве
эффективности лекарства. Т
ших препарат, улучшени
плацебо — только у 10
лекарства можно припис
на плацебо-эффекта и
то это свидетельствует
или об отсутствии у не
Разумеется, больно
подозревать о том, ч
манку».

2. Значительное в
парата может оказат
проводящего испытан
тонко улавливает отн
это отношение являе
мирующих плацебо-э
подсознательно влия
лечения, особенно в
ного является весьм
Для устранения з
часто применяется
шаяся в том, что до
но и врач не знает
сравниваемых лека
Кроме того, для
ного и для получ
зующих изменений
применяются гра
останавливаемся
принципах соста
была посвящена
тературе опубл
шкалы, специал
ной симптомати
сантов [13*, 14]

* См. приложе

тической эффективности лекарства необходимо из суммарного эффекта терапии вычесть величину плацебо-эффекта. С этой целью контрольная группа больных или сам больной на каком-то этапе лечения, обычно до его начала, получают плацебо-лекарственную форму, имитирующую испытываемый препарат, но лишенную его фармакологических свойств. Затем из изменений, наступивших в состоянии больного или всей группы больных в результате лечения исследуемым препаратом, «вычитают» изменения, возникшие в период приема плацебо. Полученная величина и является показателем эффективности лекарства. Так, если в группе больных, получавших препарат, улучшения наступали у 70%, а при применении плацебо — только у 10%, то непосредственному действию лекарства можно приписать 60% улучшений. Если же величина плацебо-эффекта и эффекта терапии лекарством близки, то это свидетельствует о низкой эффективности препарата или об отсутствии у него терапевтического действия вообще.

Разумеется, больной, принимающий плацебо, не должен подозревать о том, что вместо лекарства он получает «обманку».

2. Значительное влияние на окончательную оценку препарата может оказать предвзятое отношение к нему врача, проводящего испытание. Известно, что больной чрезвычайно тонко улавливает отношение врача к назначаемой терапии и это отношение является одним из основных факторов, формирующих плацебо-эффект. Кроме того, настроенность врача подсознательно влияет и на оценку им самим результатов лечения, особенно в психиатрии, где оценка состояния больного является весьма субъективной.

Для устранения элементов субъективизма и предвзятости часто применяется «двойная слепая методика», заключающаяся в том, что до окончания испытания не только больной, но и врач не знает, плацебо или лекарство, или какое из сравниваемых лекарств получает пациент.

Кроме того, для объективизации оценки состояния больного и для получения количественных данных, характеризующих изменения симптоматики под влиянием терапии, применяются градуированные оценочные шкалы. Мы не останавливаемся здесь подробно на методике применения и принципах составления оценочных шкал поскольку этому была посвящена отдельная работа [13]. В отечественной литературе опубликованы две оценочные градуированные шкалы, специально предназначенные для оценки депрессивной симптоматики, и, следовательно, действия антидепрессантов [13*, 14].

* См. приложение 1 (стр. 85).

3. Значительные изменения в статусе больного, особенно при неврозах или реактивных состояниях, могут возникнуть под влиянием различных психотравмирующих ситуаций, неприятных или, наоборот, радостных известий и т. д. Часто эти влияния не учитываются и соответствующие сдвиги в состоянии приписываются лекарству. На состояние и самочувствие больного могут оказать влияние различные соматические нарушения или заболевания, климатические и сезонные колебания и другие экзогенные факторы.

Для больных с эндогенными психозами особенно большое значение могут иметь спонтанные колебания, связанные с закономерностями течения заболевания. Ухудшения и улучшения различной глубины и особенно спонтанное окончание приступа заболевания при психозах с фазным течением могут быть отнесены за счет лечения и резко изменить оценку лекарства обычно в сторону ее завышения.

Для того, чтобы контролировать экзогенные воздействия, прежде всего необходим хороший контакт с больным, тщательное и постоянное наблюдение за его состоянием. Однако наиболее серьезные ошибки могут возникнуть из-за наступления спонтанных ремиссий и интермиссий. Как указывалось выше, клиническое испытание антидепрессантов лучше всего проводить на больных эндогенной депрессией и именно при этом заболевании необходимо достоверно отграничить спонтанное окончание фазы от улучшения, связанного с терапевтическим эффектом лекарства.

Чтобы избежать возможных ошибок, связанных со спонтанной интермиссией, мы включали в клиническое испытание только тех больных, у которых лечение начиналось в первую половину депрессивной фазы. Кроме того, улучшение или выздоровление приписывалось лекарству только в том случае, если первые признаки улучшения наступали в точно определенные контрольные сроки: до 2 недель при фазах, длительностью менее 3 месяцев, до 3 недель при фазах, длительностью от 3 до 6 месяцев и до 4 недель при фазах, продолжительностью свыше 6 месяцев. Спонтанная длительность фазы устанавливалась ретроспективно после окончания терапии.

При стереотипных фазах у хорошо известных больных принималась во внимание продолжительность предшествующих приступов, однако главным критерием было наличие незначительных остаточных проявлений депрессии: легкая депрессивность по утрам, отсутствие чувства свежести и отдыха после сна, легкая кратковременная тревога, запоры и т. п. и ухудшение, наступающее после уменьшения дозы лекарства, поскольку современные антидепрессанты не сокращают спонтанную длительность депрессивной фазы.

Преимущества и недостатки каждого из контрольных методов многократно обсуждались в литературе, главным образом зарубежной. В отношении ценности и необходимости градуированных оценочных шкал в настоящее время остается все меньше сомнений. Однако в отношении целесообразности применения двойной слепой техники и особенно плацебо существуют противоречивые мнения. Контролированию спонтанных ремиссий уделяется значительно меньше внимания, чем остальным контрольным методам.

Одним из главных практических недостатков контрольных методик является их громоздкость и, следовательно, усложнение и удлинение клинических испытаний, проводимых с полным набором контрольных методик. Действительно, применение плацебо требует нескольких дней или недель и в тех случаях, когда «сам больной является себе контролем» удлинение испытания неизбежно. Применение же плацебо в отдельной контрольной группе больных связано с известными трудностями при формировании сходных групп, увеличивая этим самым число необходимых больных. Применение двойной слепой техники резко затрудняет правильный и быстрый подбор доз для каждого больного и, следовательно, снижает эффективность терапии и удлиняет сроки лечения.

Однако, по нашему мнению, обсуждение преимуществ и недостатков этих методик вообще, в отрыве от конкретного исследования, не имеет смысла: абсолютная величина и удельный вес каждого из «искажающих» факторов меняется в зависимости от того, в какой группе больных проводится испытание и в меньшей степени — от особенностей исследуемого лекарства.

Известно, что среди больных неврозами плацебо-эффект достигает большой величины, а у больных с тяжелыми формами эндогенных психозов плацебо-эффект ничтожен или совсем отсутствует [15]. При лечении кататонии от применения двойной слепой методики можно отказаться, хотя ее использование в тех случаях, где применяется плацебо, является крайне желательным, так же, как и при лечении хронических форм заболевания со скудной психопатологической симптоматикой, так как здесь, вследствие незначительности изменений, элемент субъективности может сильнее сказаться на оценке. Поэтому испытание в разнородной группе больных, объединенных лишь одним каким-либо признаком (например, наличием депрессии, навязчивостей или бреда), крайне затрудняет проведение исследования, так как приходится применять одновременно все контрольные методики. Например, если проводить контролируемое испытание в группе больных, отобранных лишь по признаку наличия депрессивного настроения, то придется применять плацебо

и двойную слепую технику (из-за присутствия больных невротической депрессией), громоздкие «общие» оценочные шкалы (в группе могут оказаться больные шизофренией со сниженным настроением, бредом, галлюцинациями и т. д., симптоматика которых не уложится в специальную «депрессивную» шкалу), контроль спонтанных ремиссий (из-за больных эндогенной депрессией).

Одним из преимуществ однородных групп является то, что в них можно ограничить число контрольных методик, применяя лишь те, которые направлены против «искажающих» факторов, имеющих значение именно для больных данной группы.

Обычно «эталонным» объектом для испытания антидепрессантов являются больные эндогенной депрессией. Для этой группы самым значимым «искажающим» фактором могут оказаться спонтанные интермиссии, плацебо-эффект у них незначителен или отсутствует [15], относительная простота симптоматики позволяет применять градуированные оценочные шкалы, отличающиеся достаточной четкостью и точностью. Применение шкал уменьшает субъективные отклонения в оценке симптоматики и позволяет без большого ущерба отказаться от двойной слепой техники.

Таким образом, при проведении клинического испытания в группе больных эндогенной депрессией с умеренно выраженной или тяжелой симптоматикой, важно и необходимо контролировать возможность спонтанных ремиссий, для чего обязательно следует учитывать контрольные сроки и начинать лечение в первую половину депрессивной фазы. Весьма желательно применение градуированных оценочных шкал. Плацебо и двойную слепую технику можно, как правило, не применять. Для контроля за плацебо-эффектом удобно использовать особенности его развития во времени: обычно плацебо-эффект появляется в самом начале лечения и не отличается большой стойкостью, а терапевтическое действие антидепрессантов развивается через несколько дней или недель после начала терапии (для трициклических антидепрессантов это обуславливается необходимостью установления стабильной концентрации препарата в крови, а для ингибитора МАО требуется время для торможения фермента и последующего накопления биогенных аминов). Кроме того, наступающее в этом случае улучшение является более устойчивым и чаще всего продолжает постепенно нарастать.

Отказ от применения плацебо и двойной слепой техники позволяет, как указывалось выше, избежать удлинения сроков испытания и затруднений в подборе доз. Это особенно важно для больных эндогенной депрессией, так как каждое увеличение сроков испытания увеличивает и вероятность спонтанных колебаний.

Применение плацебо и двойной слепой техники является желательным для исследования антидепрессивного эффекта при разовом применении быстродействующих препаратов. Кроме того, при сравнительном испытании близких по действию антидепрессантов (без плацебо) применение двойной слепой техники вполне показано: как известно, существенным возражением против нее является то, что врач не может свободно манипулировать дозами, в частности из-за боязни «разоблачить» лекарство по его побочным эффектам, выявляющимся при более высоких дозировках [16, 17]. Кроме того, двойная слепая техника может помешать врачу быстро разобраться в характере осложнений, возникающих в процессе терапии. При исследовании близких по строению и действию препаратов (например, имипрамина, траусабуна и амитриптилина) их побочные эффекты и методы борьбы с ними будут сходными так же, как порядок и диапазон доз. Вследствие этого исчезнет опасность «разоблачения» одного из препаратов так же, как и возможность ошибок в распознавании и лечении побочных явлений и осложнений.

Применение двойной слепой техники при одновременном испытании антидепрессантов разных групп сопряжено с трудностями: так, при испытании в одной группе трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО могут возникнуть затруднения при необходимости немедленной борьбы с осложнениями, поскольку у больных, получавших ингибиторы МАО, из-за опасности реакций несовместимости нельзя применять многие лекарства, обычно используемые при гипотензии, коллапсах, падении сердечной деятельности и т. д. Кроме того, появляется опасность получения больным несовместимых лекарственных средств: поскольку все применяемые в таком испытании лекарства должны быть неотличимы по внешнему виду, увеличивается возможность ошибки среднего персонала при их раздаче.

При испытании антидепрессантов среди больных невротической депрессией, использование плацебо и двойной слепой техники, разумеется, необходимо.

Исследование антидепрессантов в группах больных, различающихся по диагнозам и синдромам, возможно лишь при проведении первичного («пристрелочного») этапа клинического испытания.

III. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И СРАВНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Как указывалось выше, конечной целью клинического испытания является получение количественных данных,

характеризующих терапевтическую эффективность лекарства и пригодных для его сравнительной оценки. Только достоверное сравнение терапевтической активности нескольких препаратов может обеспечить выбор и внедрение в практику наиболее перспективного из них. Но главное это то, что при сравнении нескольких лекарственных средств можно установить закономерности, связывающие их терапевтическую активность, фармакологические свойства, химическое строение и на основании этих закономерностей направленно синтезировать новые препараты, обладающие заранее заданными свойствами.

Существует несколько методов количественной оценки терапевтической эффективности антидепрессантов, однако, к сожалению, ни один из них не может вполне удовлетворить предъявляемым к такого рода данным требованиям.

1. Чаще всего терапевтическую эффективность лекарства количественно характеризуют процентами выздоровлений и разных степеней улучшения в группе лечившихся им больных. Неточность в таком исследовании может возникнуть из-за отсутствия четких граней между различными степенями улучшения, что открывает дорогу для субъективности в их квалификации и, следовательно, оценке эффективности препарата. Для того чтобы избежать погрешностей этого рода, мы вообще не учитываем сомнительных, слабых и кратковременных улучшений при подсчете эффективности антидепрессантов. «Значительным» улучшение обозначается лишь тогда, когда в процессе лечения исходная депрессивная симптоматика, количественно определяемая с помощью оценочной градуированной шкалы, уменьшилась в результате терапии не менее чем на $1/3$.

Так как существующие в настоящее время антидепрессанты не прерывают депрессивную фазу, а лишь снимают депрессивную симптоматику в период лечения, максимальный эффект терапии мы не обозначали как «выздоровление», а квалифицировали, как «полное исчезновение депрессивной симптоматики». Это определение важно, так как в некоторых работах [17] величина терапевтического действия лекарств оценивалась по стойкости ремиссии. Учитывая фазность течения и неспособность антидепрессантов сокращать продолжительность фазы, отсутствие рецидива после отмены лекарства свидетельствует о спонтанном окончании фазы, а не о стойкости терапевтического эффекта антидепрессанта, и при отсутствии учета контрольных сроков вообще ставит под сомнение лекарственное происхождение наступившего улучшения. Кроме того, антидепрессанты не обладают профилактическим действием, и сроки наступления следующей фазы не имеют к ним отношения.

Принципиальный недостаток этого метода оценки заключается в следующем: группы больных, в которых проводятся испытания, относительно малочисленны (обычно несколько десятков человек), а факторов, влияющих на терапевтическую чувствительность больных, относительно много. Таким образом, даже в формально однородной группе терапевтическая чувствительность отдельных больных очень широко варьирует и не поддается контролю. Поэтому оценка по доле улучшений характеризует конкретную группу больных, в которой проводилось испытание, в меньшей степени, чем эффективность самого препарата. Отсюда следует, что ценность таких данных при сравнительной оценке весьма ограничена.

Для того, чтобы этот метод давал достоверную характеристику лекарств требуется очень большое количество больных, исследуемых по стандартной методике. Такая возможность появляется при объединении нескольких больниц для проведения клинических испытаний.

2. Терапевтическую эффективность лекарства часто определяют по тому, насколько уменьшилась суммарная величина симптоматики в группе лечившихся больных. Например, суммарная депрессивная симптоматика группы больных, определяемая с помощью градуированной оценочной шкалы (чаще всего за рубежом используется простая и удобная шкала Гамильтона [20]), составляет до начала терапии 50 баллов. В результате лечения препаратом «А» она снизилась до 20 баллов. Следовательно, терапия антидепрессантом «А» уменьшила депрессивную симптоматику на 30 баллов, т.е. на 60%. Препарат «В» в сходной группе больных уменьшил суммарную депрессивную симптоматику с 40 до 24 баллов, т.е. на 16 баллов или на 40%. Таким образом, препарат «А» оказался эффективнее препарата «В».

Недостатком этого метода является то, что один и тот же симптом с одинаковой степенью выраженности имеет разную значимость в зависимости от того, у какого больного и в структуре какого синдрома он наблюдался. Так, двое больных с одинаково выраженными идеями виновности будут по-разному реагировать на терапию, если у одного из них идеи виновности включены в структуру депрессивно-деперсонализационного, а у другого — меланхолического синдрома, или при сходной депрессивной симптоматике один больной переносит вторую депрессивную фазу, со спонтанной продолжительностью в 2—3 месяца, а другой — восьмую фазу, продолжающуюся более года. Поэтому при применении такого метода надо стремиться к максимальной однородности исследуемых групп больных.

Точность этого метода снижается также и тем, что мы не можем определить истинную значимость, «ценность»

отдельных симптомов: нам приходится, например, уравнивать идеи малоценности, тоску и нарушения сна. Однако этот недостаток можно уменьшить, включая в шкалу только главные симптомы и искусственно повышая вес наиболее значимых из них [13]. Кроме того, ошибки, возникающие из-за незнания веса каждого симптома, являются системными. поскольку они одинаковы во всех группах больных (разумеется, относительно однородных) и при сравнительной оценке нивелируются.

Метод подсчета суммарной тяжести симптоматики достаточно широко применяется и при соблюдении принципа однородности групп является более точным, чем простое сравнение процента улучшений.

3. Можно попытаться оценить эффективность лекарства по скорости наступления его терапевтического эффекта. Однако, учитывая большие индивидуальные различия в скорости метаболизма антидепрессантов, в трудности подбора оптимальной дозы, этот способ, как самостоятельная методика оценки эффективности, не представляет реальной ценности. Он может быть лишь дополнением к другим методам, например ко 2-му из перечисленных выше. В этом случае оценивается не только суммарное уменьшение симптоматики к концу недели, но и вычерчивается кривая ее динамики во времени, например понедельно. Допустим, оцениваются 2 препарата, причем оба они уменьшили исходную депрессивную симптоматику на 60%. Однако препарат «А» уменьшил суммарную симптоматику в течение 1-й недели на 10%, в течение 2-й — на 40%, 3-й — на 55% и 4-й — на 60%. Препарат «В» за первую неделю снизил суммарную депрессивную симптоматику на 0%, за 2-ю — на 10%, за 3-ю на — 40% и за 4-ю — на 60%. В этом случае выявляются несомненные преимущества антидепрессанта «А».

4. Нами была предложена оценка терапевтической эффективности антидепрессанта по максимальной тяжести депрессивной симптоматики, которую еще удавалось снять исследуемым препаратом [21]. Так, если препарат «А» оказывал терапевтическое действие у больных эндогенной депрессией с тяжестью депрессивной симптоматики до 2,3 условных единиц, а препарат «В» оказывался эффективным у больных с тяжестью депрессии лишь не свыше 2 условных единиц, то это указывает на большую терапевтическую активность препарата «А». Тяжесть депрессивной симптоматики определялась у каждого больного до начала лечения с помощью оценочной градуированной шкалы: сумма баллов, характеризующих отдельные симптомы, делилась на количество учитываемых симптомов. В основе этого метода лежит стремле-

ние использовать возможность количественной оценки одного из факторов, определяющих терапевтическую чувствительность депрессии, так как из перечисленных в I-м разделе факторов только тяжесть депрессивной симптоматики можно определить количественно. (Между другими факторами, которые можно численно выразить, например, длительностью фазы или числом предшествующих приступов и терапевтической чувствительностью депрессии нет четкой количественной зависимости). Для применения этого способа оценки необходимо уравнивать остальные факторы. В этом заключается и главный недостаток метода, поскольку сформировать однородную по всем остальным признакам группу крайне трудно.

При применении этого метода в испытание включались лишь больные маниакально-депрессивным психозом с одним и тем же синдромом, перенесшие ранее не более 5 отчетливых депрессивных приступов с продолжительностью фазы не более 9 месяцев. Тщательный отбор однородной группы уменьшает число больных, пригодных для испытания, что значительно увеличивает сроки исследования.

5. Делались попытки оценить терапевтическую эффективность лекарства путем определения его дозы, эквивалентной стандартным дозам хорошо изученных препаратов [22]. Однако большие колебания терапевтической чувствительности отдельных больных и, главное, индивидуальные различия в скорости метаболизма антидепрессантов делают этот метод абсолютно непригодным.

6. Вследствие несовершенства и сложности перечисленных методик в некоторых работах, в том числе во многих исследованиях отечественных авторов, главное внимание уделяется тщательному клиническому анализу и описанию лечившихся больных без попыток количественной оценки результатов. Исследования такого рода дают клиницисту уточненные показания для применения отдельных препаратов, однако из-за невозможности сравнительной количественной оценки эти данные не обеспечивают психофармаколога необходимой ему информацией.

Анализ всех вышеописанных методов оценки показывает большое количество присущих им недостатков. Поэтому для характеристики исследованного лекарства выгодно использовать одновременно несколько способов оценки: процент улучшений, суммарное изменение депрессивной симптоматики, максимальная тяжесть депрессивной симптоматики, поддающаяся лечению, скорость наступления терапевтического эффекта, его динамика. Однако при применении любого метода оценки достоверность полученных данных прежде всего зависит от однородности экспериментального материала.

Важной характеристикой каждого лекарства является частота и степень вызываемых им побочных эффектов. Побочные эффекты ограничивают дозы антидепрессантов и, следовательно, их терапевтическую активность. Оценка побочных явлений при испытании антидепрессантов сопряжена с некоторыми трудностями: большинство побочных эффектов антидепрессантов (запоры, тахикардия, мидриаз, потливость, нарушения сна и др.) идентичны «соматическим» симптомам эндогенной депрессии, что мешает их разграничению [23]. Как хорошо известно, многие соматические симптомы депрессии связаны с повышенным тонусом симпатической нервной системы, а все антидепрессанты обладают адренопозитивным эффектом, также активирующим симпатические реакции. Поэтому перед началом клинического испытания должны быть зафиксированы все соматические проявления самого заболевания и лишь появление новых или отчетливое усиление отмеченных ранее симптомов должно приписываться действию лекарства. Возможно и обратное явление: в процессе лечения антидепрессантами и улучшения психического состояния больного уменьшается количество соматических жалоб, связанных с ипохондрическими идеями [24]. Поэтому побочные эффекты необходимо также отграничивать от ипохондрических жалоб. При лечении антидепрессантами больных невротической депрессией ухудшение состояния и жалобы, обусловленные отрицательным плацебо-эффектом (тошнота, рвота, головокружение, головные боли, боли в животе и т. д.), могут быть расценены как побочные эффекты лекарства. Для их разграничения необходим контроль в виде плацебо.

Получаемые в результате клинического испытания данные используются для сравнительной оценки. При применении стандартной методики испытания у однотипных групп больных можно сравнивать результаты различных исследований, проводимых в разное время. Во многих исследованиях испытываются одновременно 2 или более препаратов одним из следующих способов. 1) Формируются равноценные группы больных (по тяжести, симптоматике, полу, возрасту и т. п.) и в каждой из них испытывается один из препаратов; испытание может проводиться в условиях двойной слепой техники. 2) Все отобранные для испытания больные разбиваются на пары, в которые попадают наиболее сходные между собой больные. В каждой паре испытываются два препарата, причем, кто из членов пары получает какой препарат, решается случайной жеребьевкой. Испытание также обычно проводится «вслепую». При оценке сравниваются результаты в каждой паре, а затем разности суммируются для всей группы. 3) В группе больных различные лекарства распределяются случайно, например, все четные по списку больные получают лекарство «А», а нечет-

ные «В». В этом
«вслепую». 4) Больные
ных подгрупп, равных
подгрупп плюс плацебо
срок (3—4 недели)
препаратами и так
лением выздоровевших
лечения всеми лек
и сравниваются. Не
продолжительность
могут изменить те
к последующему пр

IV. ЭТАП

Если результа
го исследования
ство обладает не
и не является
испытания, кото

1. Вначале
приписываемым
депрессивным) э
скольким нетяже
ным, чаще все
этом этапе под
Если лекарс
предварительно
более широко
стадии лечатся
больные с деп
ного» клиниче
применения л
ния, при кот
оптимальные
ное» клиниче
трольных ме

2. Вторая
ния имеет ц
ризующих т
для его ср
тельная» ст
в однородн
контрольн

ные «В». В этом случае испытание почти всегда ведется «вслепую». 4) Больные разбиваются на несколько равноценных подгрупп, равных числу испытываемых лекарств или числу лекарств плюс плацебо, а затем по жеребьевке каждая из подгрупп получает один из препаратов. Через установленный срок (3—4 недели) группы по определенной схеме меняются препаратами и так до тех пор, пока все больные, за исключением выздоровевших и выбывших из испытания, не пройдут лечения всеми лекарствами. Затем данные обрабатываются и сравниваются. Недостатком этого метода являются большая продолжительность лечения и то, что предыдущие лекарства могут изменить терапевтическую чувствительность больных к последующему препарату.

IV. ЭТАПЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ И ОТБОР БОЛЬНЫХ

Если результаты фармакологического и токсикологического исследования показывают, что новое лекарственное средство обладает необходимыми фармакологическими свойствами и не является токсичным, его передают для клинического испытания, которое проводится в несколько этапов.

1. Вначале необходимо выяснить, обладает ли препарат приписываемым ему терапевтическим (в данном случае антидепрессивным) эффектом. С этой целью его назначают нескольким нетяжелым, «типичным», соматически здоровым больным, чаще всего маниакально-депрессивным психозом. На этом этапе подбираются также эффективные дозы лекарства.

Если лекарство обнаружило терапевтическое действие, его предварительное «пристрелочное» испытание продолжается в более широкой группе больных. Антидепрессантами на этой стадии лечатся разнообразные по синдромам и диагнозам больные с депрессивной симптоматикой. Цель «пристрелочного» клинического испытания — определить показания для применения лекарства, т. е. обнаружить те формы заболевания, при которых оно наиболее эффективно, уточнить его оптимальные дозы и побочные реакции. Обычно «пристрелочное» клиническое испытание проводится без применения контрольных методик или с их минимальным числом.

2. Вторая, «сравнительная», стадия клинического испытания имеет целью получение количественных данных, характеризующих терапевтическую активность лекарств и пригодных для его сравнения с другими антидепрессантами. «Сравнительная» стадия клинического испытания должна проводиться в однородной группе больных с применением необходимых контрольных методов.

В зависимости от того, откуда и какое лекарство поступило для исследования меняются или сокращаются определенные этапы клинического испытания.

1. *Новые оригинальные препараты*, имеющие лишь фармакологическую и токсикологическую характеристику, должны пройти все описанные выше этапы клинического испытания.

2. *Лекарства, применявшиеся ранее по другим показаниям*. В этом случае проведение первой стадии клинического испытания облегчается тем, что уже имеются данные о побочных эффектах и осложнениях испытываемого препарата. Задача первой стадии исследования будет заключаться в том, чтобы определить, обладает ли лекарство антидепрессивным действием и установить вслед за этим его оптимальные дозы.

3. *Синтезированные в СССР препараты, идентичные применяемым за рубежом лекарствам*, могут быть испытаны по сокращенной схеме, если зарубежный аналог хорошо известен и применялся ранее. В этом случае первую стадию можно видоизменить и сократить: ее целью будет установление идентичности обоих аналогов. Для этого небольшая группа больных получает попеременно оба аналога в одинаковых дозах. Если при замене одного препарата другим в состоянии больного не произошло никаких изменений, их можно считать полностью идентичными и приступить ко второй стадии клинического испытания. В том случае, когда зарубежный аналог малоизвестен, испытание проводится в полном объеме.

4. При испытании *известных по литературе зарубежных препаратов* первая стадия может быть сокращена, а достаточное ознакомление с литературными данными позволяет приступить ко 2-й стадии клинического испытания после предварительного лечения нескольких больных.

Все испытываемые препараты должны применяться в «чистом виде», не сочетаясь с другими лекарственными средствами, за исключением специально оговоренных, применявшихся для коррекции побочных эффектов или по соматическим показаниям. В испытание лучше не включать больных, лечившихся перед этим другими антидепрессантами. В крайнем случае необходимо сделать перерыв не менее 2—3 недель.

При отборе больных для клинического испытания надо исходить из его этапа и задач, о чем говорилось выше. В испытании не должны включаться больные с выраженными соматическими нарушениями. Перед началом клинического испытания все больные должны пройти терапевтический осмотр и лабораторное обследование. Помимо обычных клинических анализов мочи и крови, следует проверить функцию печени (определение билирубина, печеночной трансаминазы, функциональные пробы печени) и исследование почек. Анализы должны повторяться в процессе лечения и обязательно после

его окончания. Необходимо ежедневное измерение артериального давления, так как гипотензия является одним из самых частых побочных эффектов антидепрессантов.

Лучшим объектом для испытания являются хорошо известные больные, лечившиеся ранее в этой клинике. У них легче контролировать спонтанные ремиссии, с ними сразу устанавливается лучший контакт и, наконец, сопоставление действия разных антидепрессантов, применявшихся у одного и того же больного, может дать ценный материал для их сравнительной оценки, особенно если депрессивные фазы у такого больного протекают стереотипно.

Не следует включать во 2-ю сравнительную стадию клинического испытания заведомо терапевтически резистентных больных.

Клиническое испытание нового антидепрессанта всегда сопряжено с некоторым риском. Поэтому в него не следует включать соматически неблагополучных больных, а также надо проявлять большую осторожность в отношении потенциально суицидных больных, особенно при испытании антидепрессантов с сильным стимулирующим компонентом действия. Таких больных нельзя лечить проходящими испытание лекарствами в условиях открытого отделения или дневного стационара.

Вопросу о суицидах при клинических испытаниях уделяется большое внимание [19].

К «потенциально суицидным» больным, у которых имеются основания ожидать появления суицидных тенденций, несмотря на то, что в начале испытания они могут и не выявляться, мы относим: 1) Больных, у которых в прошлых депрессивных фазах были суицидные попытки или отчетливые суицидные тенденции. 2) Наследственно отягощенных больных с завершенными суицидами в семье. В этих случаях имеет значение не столько генетическая предрасположенность, сколько психологическое воздействие этого события. Такие больные не пытаются бороться с суицидными мыслями, считая насильственную смерть «роком в своей семье». 3) Послеродовые больные вне зависимости от тяжести их состояния. 4) Больные с выраженной деперсонализацией типа *anaesthesia dolorosa* особенно у женщин с малолетними детьми. 5) Больные с продолжительной стойкой бессонницей. Опасность суицида у этих больных увеличивается из-за того, что необходимость испытывать новые лекарства в чистом виде затрудняет борьбу с бессонницей, которую не удастся быстро купировать без применения больших доз сильнодействующих средств (например, нозинана, тералена и т. п.). А так как такие больные часто считают бессонницу главным или даже единственным проявлением болезни или считают болезнь лишь ее следствием,

то отсутствие улучшений в отношении сна воспринимается ими как неудача всей терапии, теряется вера в врача и лечение, усиливаются идеи бесперспективности.

Вообще опасность суицида возникает во всех тех случаях, когда утрачивается контакт между больным и врачом. При проведении клинического испытания это может произойти из-за необходимости продолжать лечение до окончания определенного срока даже при отсутствии положительного эффекта. Видя, что улучшения нет, а терапия не меняется, больной теряет веру в нее и врача.

Не следует также говорить больному, что он участвует в испытании нового средства: при длительном отсутствии положительного эффекта больной перестает верить врачу, считает, что к нему относятся «как к экспериментальному кролику», у тревожных больных ожидание «неизвестного» лекарства вызывает усиление тревоги. У больных с легкими депрессиями и у невротиков это может создать условия для появления положительной или отрицательной плацебо-реакции.

В зарубежной литературе дискутировался вопрос об этической стороне клинического испытания и применения контрольных методов [25]. Очевидно, что клинические испытания неизбежны, так как без них не будет новых лекарств. Точно также нельзя игнорировать необходимые экспериментальные и контрольные методики, так как без них клиническое испытание теряет свой смысл. Однако врач, проводящий клиническое испытание, должен сделать все возможное, чтобы не продлевать сроков лечения без четкой необходимости и чтобы добиться максимального эффекта терапии в рамках, предусмотренных программой испытания. Так, при отсутствии терапевтического эффекта клиническое испытание антидепрессантов нет смысла продолжать более 4—5 недель. В случае неудачи надо немедленно приступить к наиболее надежному способу лечения. В этом отношении большие затруднения вызывает клиническое испытание и просто лечение антидепрессантами — ингибиторами МАО, так как после них нельзя начинать лечение другими лекарственными средствами в течение 2—3 недель. Иногда в этих случаях следует перейти к ЭСТ.

В заключение необходимо отметить, что клиническое испытание является трудоемкой кропотливой работой, требующей точного выполнения определенных правил и известного навыка. Попытка представить в качестве клинического испытания результаты обычного лечения, обработанные постфактум по материалам истории болезни, приводят к появлению в литературе разноречивых и недостоверных оценок психотропных лекарственных средств.

КАРТА
Фамилия, и. о.
№ истории болезни
Дата заполнения
Лечение — доза, способ
Продолжительность

- А. 1. Склонность к в
2. Тяжелая тоска
боли)
3. Тоскливое нас
4. Слегка пони
5. Легкая депрем
утомляемости
6. Ровное наст
7. Повышенное
Б. Суточные колеб
В. Суицидные мыс

II. П

- А. 1. Выраженны
а) содержа
2. Резкая трев
3. Постоянная
больного
4. Легкая вну
на внешние
5. Полное ото

1. На вопрос
2. Первым в
вечает на
3. Избирател
ворчив
4. Ведет себ
5. Повышен
назойлив

1. Внешне
полностью
2. Интерес
3. Больной
обычным
в трудн
4. В меру
ками
в насто
5. Интере

КАРТА ДЕПРЕССИВНОГО БОЛЬНОГО

Фамилия, и. о.
 № истории болезни
 Дата заполнения карты
 Лечение — доза, способ введения
 Продолжительность лечения до дня заполнения карты

I. НАСТРОЕНИЕ

Баллы

- | | |
|--|----|
| A. 1. Склонность к взрывам тоски | +5 |
| 2. Тяжелая тоска, тоска с телесной окраской (чувство душевной боли) | +4 |
| 3. Тоскливое настроение | +3 |
| 4. Слегка пониженное настроение | +2 |
| 5. Легкая депрессивность по утрам; ощущение усталости и утомляемости | +1 |
| 6. Ровное настроение | 0 |
| 7. Повышенное настроение | -1 |
| B. Суточные колебания настроения | |
| V. Суицидные мысли | |

II. ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОГИ, СТРАХОВ

- | | |
|--|----|
| A. 1. Выраженный страх | +4 |
| а) содержательный; б) бессодержательный | |
| 2. Резкая тревога с двигательным беспокойством (с ажитацией) | +3 |
| 3. Постоянная тревога, заметно не отражающаяся на поведении больного | +2 |
| 4. Легкая внутренняя тревога временами; чрезмерная реакция на внешние (ситуационные) факторы | +1 |
| 5. Полное отсутствие тревоги | 0 |

III. ОБЩИТЕЛЬНОСТЬ

- | | |
|---|----|
| 1. На вопросы не отвечает | +3 |
| 2. Первым в контакт не вступает; неохотно, односложно отвечает на вопросы | +2 |
| 3. Избирательно общителен с немногими лицами, малоразговорчив | +1 |
| 4. Ведет себя адекватно ситуации | 0 |
| 5. Повышенное стремление к общению, во все вмешивается, назойлив | -1 |

IV. ИНТЕРЕСЫ

- | | |
|---|----|
| 1. Внешне совершенно безразличен к окружающей ситуации, полностью погружен в свои болезненные переживания | +3 |
| 2. Интересы ограничены болезнью, лечением | +2 |
| 3. Больной без глубокого интереса эпизодически занимается обычными делами: читает, смотрит телевизор, участвует в трудтерапии | +1 |
| 4. В меру интересуется окружающим, домашними делами, сроками выписки, участвует в трудтерапии, читает, играет в настольные игры | 0 |
| 5. Интересы недифференцированно повышены, поверхностны | -1 |

V. ПОДВИЖНОСТЬ

- | | |
|--|----|
| 1. Все время лежит в постели, мимика застывшая, скорбная | +3 |
| 2. Малоподвижен, мимика бедная, голос глухой, плохо модулированный | +2 |
| 3. Несколько медлителен, слегка заторможен | +1 |
| 4. Нормальная подвижность | 0 |
| 5. Повышенное стремление к деятельности | -1 |

VI. НАРУШЕНИЯ МЫШЛЕНИЯ

- | | |
|--|----|
| А. 1. Бредовые идеи малоценности, виновности утрированного характера | -3 |
| 2. Идеи малоценности, виновности | -2 |
| 3. Пониженная самооценка, чувство вины без конкретного содержания, частично поддающиеся разубеждению | -1 |
| 4. Отсутствие депрессивных идей | 0 |
| 5. Повышенная самооценка | -1 |
| Б. Ипохондрический бред | |
| В. Нигилистический бред | |
| Г. Бред преследования | |
| Д. Навязчивые мысли | |
| Е. Заторможенность мышления (речи) | |

VII. ДЕПЕРСОНАЛИЗАЦИОННЫЕ ЯВЛЕНИЯ

- Ауто — (анестезия долороза)
- Сомато — (изменение ощущения собственного тела, утрата ощущений, связанных с физиологическими отправлениями)
- Алло — (измененное восприятие окружающего)
- Переживание времени — (нормальное, замедленное, ускоренное)

СОМАТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

- | | |
|--|--|
| 1. Вес | |
| 2. Артериальное давление | |
| 3. Пульс (утром, днем, вечером) | |
| 4. Стул (понос, запор, метеоризм) | |
| 5. Мочеиспускание (учащенное, задержка) | |
| 6. Аппетит объективно | |
| субъективно | |
| 7. Сон: его длительность в часах ночью, днем | |

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ЛИТЕРАТУРА

1. Хвиливицкий Т. Я. — В кн.: «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний». Л. 1966, с. 179
2. Лапин И. П. — там же, с. 31.
3. Kielholz P. — Med. Welt., 1967, № 10, 537.
4. Нуллер Ю. Л. — Вопросы клин. невропат. и психиат. Тарту, 1965, с. 70.
5. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. — Ж. невропатол. и психиат., 1967, № 1, с. 131.

6. Kalinowsky L. B. — Canad. psychiat. ass. j., 1959, v. 4, suppl. p. 138.
7. Angst J. — Psychopharmacologia, 1963, v. 4, 389.
8. Arnold O. H. — Wien. med. Wochenschr. 1965, v. 115, n. 45—46, 929.
9. Авербух Е. С., Ефименко В. Л. — В кн.: «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний», Л. 1966, с. 245.
10. Hammer W., Sjoquist F. — Life Sci. 1967, v. 6, N 17, 1895.
11. Wilson I. C., Vernon J. T., Guin T., Sadiger M. G. — J. neuro-psychiat., 1963, v. 4, N 5, 331.
12. Horwitz W. A. — Amer. j. psychiat., 1968, v. 125, N 1, p. 60.
13. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. — В кн.: «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний», Л. 1966, с. 143.
14. Бояновский И., Хлоупкова К. — Ж. невропатол. и психиат. 1964, № 12, с. 1864.
15. Нуллер Ю. Л. — Вопросы психиатр. невропатол., Л. 1965, т. XI, с. 402
16. Barsa J. A. — Amer. j. psychiat., 1963, v. 119, № 12, 1174.
17. Bayne G. M. — Proc. psychopharmacol. symp., Boston, 1959, p. 233
18. Alexander L., Berkely A. W. — Ann, N.Y. Acad. Sci., 1959, v. 80 № 3, 669
19. Pöldinger W. — Wien. med. Wochenschr., 1967, v. 117, № 3, p. 69.
20. Hamilton M. — J. neurol. neurosurg. psychiat., 1960, v. 23, № 1, 56
21. Нуллер Ю. Л. — Ж. невропатол. и психиат. 1964, № 3, с. 449
22. Chessick R. D., McFarland R. L. — JAMA, 1963, v. 185, № 4, 237
23. Busfield B. L., Schneller R., Carpa Dante. — J. nerv. ment. dis., 1962, v. 134, № 4, 334
24. Fielding J. M. — Med. j. Austral. 1969, v. 1, № 12, 614
25. Haas H., Fink H. Härtfelder G. — Forsch. Arzneimittelforsch., 1959, v. 1, s. 279

ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРЕПАРАТОМ «НОВЕРИЛ»

А. Б. Смулевич, Р. П. Волкова

Институт психиатрии АМН СССР (директор института — проф.
А. В. Снежневский)

Производные дибензодиазепина не получили до настоящего времени широкого распространения в качестве психотропных средств. В связи с этим большой интерес вызывает один из представителей этой группы «новерил» (НФ — 1927, дибензепин)*, который по данным многочисленных публикаций имеет выраженные психотропные свойства (антидепрессивные).

Новерил по своему химическому строению представляет собой: 5-метил-10-β-диметиламиноэтил-10, 11-дегидро-11-окси-5-дибензо [b, e 1, 4]-дибензепин-гидрохлорид и отличается от других соединений трициклического ряда (антидепрессантов) не только наличием кето-группы и двух атомов азота в цикле, но и положением и изменением боковой цепи (молекула новерила имеет диметиламиновую боковую цепь, в то время как у молекул имипрамина и амитриптилина боковая цепь диметилпропиловая).

Несмотря на различие в структуре, по своему фармакологическому действию на лабораторных животных новерил во многом сходен с действием имипрамина. Об этом свидетельствуют данные Ангста и Кинда, Штилле с сотр. [1, 2, 3]. Подобно имипрамину новерил снижает двигательную активность мышей, причем обнаруживает по этому тесту более сильное действие (для снижения моторной активности на 50% у мышей необходимо около 40 мг/кг новерила, в то время как для достижения такого же эффекта имипрамина приходится вводить в два раза больше). Препарат почти в три раза сильнее, чем имипрамин, потенцирует действие барбитуратов, но тор-

* Препарат был предоставлен для клинических испытаний фирмой «Сандос» (Швейцария).

заболеваний
СКОГО
ХТЕРЕВА
1970 г.
НИИ

мозящее влияние новерила на электроактивность головного мозга менее выражено, чем у имипрамина (опыты на ненаркотизированном кролике). Так же, как имипрамин, новерил является антагонистом резерпина но предупреждает тетрабеназиновую катаlepsию и птоз в меньших дозах. Препарат вызывает усиление норадреналинового действия на кровяное давление и мигательную перепонку кошки. Атропиноподобный компонент действия препарата сходен, но несколько слабее, чем у имипрамина и даже у амитриптилина.

Данные о спектре действия препарата в клинической практике в достаточной степени разноречивы. Одни авторы рассматривают новерил подобно имипрамину в качестве препарата, эффективного при широком круге депрессивных состояний, начиная с тревожной депрессии и кончая депрессиями с преобладанием заторможенности [4—7]. В других публикациях [8—11] препарат рассматривается как эффективное средство только при нерезко выраженных меланхолических состояниях — циклотимические, невротические депрессии. Наконец, обращают внимание на себя исследования Зигнера с сотр., Хардера, Саволида с сотр. [12—14], свидетельствующие о том, что новерил наиболее эффективен при депрессиях с преобладанием апатически-динамических расстройств.

Учитывая отсутствие единой точки зрения на показания к применению новерила как в больничных, так и в амбулаторных условиях, нами была предпринята попытка дифференцированного клинического изучения эффективности препарата при различных по своей структуре депрессивных состояниях.

Переходим к изложению собственных данных, основанных на изучении 58 больных, которые по нозологическим формам распределялись следующим образом:

шизофрения — 37 больных, из них 15 — вялотекущая, 16 — приступообразно-прогредиентная (шубообразная), 6 — периодическая;

маниакально-депрессивный психоз — 19 больных, из них в 13 случаях речь шла о циклотимии;

эндореактивная дистимия — 2 больных.

Возраст больных был от 18 до 73 лет (до 20 лет — 1 больной, от 20 до 30 лет — 9, от 31 до 40 лет — 12, от 41 до 50 лет — 19, от 51 до 60 лет — 9, свыше 60 лет — 8 больных). Преобладающее число больных было старше 40 лет.

Среди больных шизофренией в 15 случаях была диагностирована вялотекущая форма с аффективными колебаниями. Негативные изменения проявлялись в виде утраты прежних интересов, замкнутости, снижения интеллектуальной продуктивности.

Течение заболевания остальной части больных (43) определялось как приступообразное, но если в 25 случаях

состояние больных характеризовалось типичной депрессией эндогенного круга (периодическая шизофрения, маниакально-депрессивный психоз), то в 18 случаях речь шла о менее типичных приступах в рамках затяжного шуба или течения типа континуа.

Длительность заболевания в наблюдаемых случаях была от 1 года до 30 лет (у большинства больных около 10—12 лет), лишь у одного больного можно было говорить о первом приступе заболевания, в остальных же случаях за время болезни насчитывалось 3—5 и более приступов.

Препарат применялся перорально (в таблетках по 80 и 240 мг и в каплях — 1 капля = 3,5 мг) и в инъекциях. Обычно терапия новерилом начиналась с 40—80 мг. Зигнер [12], Шигут с сотр. [9] считают более целесообразным быстрое увеличение суточной дозы препарата до 240—320 мг за 1—2—3 дня, однако, из-за опасения побочных явлений (возникновение тревоги, агрипнии), а также осложнений, которые чаще наблюдаются при лечении больных позднего возраста, а таких у нас было большинство, наращивание доз производилось медленнее, в течение 5—7 дней. Средние суточные дозы были от 160 до 400 мг, максимальные достигали 720 мг.

Продолжительность курса лечения оставалась в пределах 1—3 месяцев, а в отдельных случаях при необходимости поддерживающей терапии была более полугода.

Препарат давался 1—2 раза в сутки и ввиду возможного нарушения сна — не позже 15 часов. В тех случаях, когда не удавалось избежать агрипнических расстройств, на ночь назначались транквилизаторы (элениум 10—20 мг, седуксен — 5—10 мг) или гипнотики (эуноктин, спеда, радедорм), а также некоторые другие психотропные средства, обладающие гипнотическим эффектом (тизерцин 25—50 мг, меллерил 50—75 мг).

Терапия новерилом оказалась эффективной более, чем у половины больных (37). Течение заболевания у большинства пациентов (30) этой группы характеризовалось приступообразностью (шизофрения периодическая — 6 и шубообразная — 10, маниакально-депрессивный психоз — 15) и лишь в 6 случаях было диагностировано вялое течение шизофрении с частыми, растянутыми по продолжительности аффективными фазами. Общей особенностью состояний в этих случаях являлось преобладание адинамических расстройств. Речь шла о заторможенной депрессии, в основном с жалобами на подавленность, чувство физической разбитости и слабости, утрату прежней активности, жизнерадостности и работоспособности. Суточные изменения состояния проявлялись в том, что по утрам больные настолько плохо себя чувствовали, что не испытывали даже желания двигаться, и лишь к вечеру на

несколько часов
торых случаях в
расстройства: та
ния, ангиоспазм
Обратное отме
новерилом отме
чаях наблюдае
ной симптомати
прекращения п
его дозы вызыв
ленное снижени
щую терапию д
ся сообщение
ном» терапевти
ния тоже прих
снижения доз п
Необходимос
результатом л
рапия рядом
нил, амитрип
В указани
чественно но
нию с переч
На семи с
ная, приближ
шла о затяжн
тонных депре
новимся боле
в течение д
курсов лечен
120 мг, нортр
франил до 10
Продолжител
лась от меся
был нестойки
давленности
шения, кото
Во всех слу
раженно рез
на терапии
улучшение
вились жив
ленность. Б
480—560 ма
переносило
какими-ли
в 8 случая

несколько часов наступало относительное облегчение. В некоторых случаях в клинической картине выступали вегетативные расстройства: тахикардия, лабильность артериального давления, ангиоспазмы, дисфункция кишечника.

Обратное развитие депрессивного состояния при терапии новерилом отмечалось на 3—5-й день лечения. В пяти случаях наблюдалось еще более быстрое исчезновение депрессивной симптоматики — в течение одного — двух дней. Попытка прекращения приема новерила или значительное снижение его дозы вызывали обострение состояния. Требовалось постепенное снижение дозы препарата и перевод на поддерживающую терапию до наступления ремиссии. В литературе имеется сообщение (Гросс и др. [15]) о такого рода «молниеносном» терапевтическом эффекте новерила, авторы исследования тоже приходят к выводу о целесообразности медленного снижения доз препарата до окончания депрессивного приступа.

Необходимо отметить, что у 30 больных с положительным результатом лечения в предыдущие периоды обострения терапия рядом тимолептиков (имипрамин, пертофран, анафранил, амитриптилин и др.) была также эффективной.

В указанных случаях не удалось выделить каких-либо качественно новых особенностей действия новерила по сравнению с перечисленными выше препаратами.

На семи случаях (вялотекущая шизофрения и шубообразная, приближающаяся к непрерывному течению), где речь шла о затяжных, продолжающихся от 1 до 3 лет вялых монотонных депрессиях с явлениями заторможенности, мы остановимся более подробно. До лечения новерилом этим больным в течение длительного времени было проведено несколько курсов лечения антидепрессантами (амитриптилин до 100—120 мг, нортриптилин 50—100 мг, имипрамин 75—100 мг, анафранил до 100 мг, пертофран 100—150 мг, ниамид до 750 мг). Продолжительность приема каждого из препаратов исчислялась от месяца до года. Однако, эффект проводимой терапии был нестойким и проявлялся лишь в некотором снижении подавленности и не предотвращал наступления повторного ухудшения, которое появлялось, несмотря на прием препаратов. Во всех случаях депрессивные состояния были довольно выражено резистентны к медикаментозному воздействию. Лишь на терапии новерилом больные впервые отмечали стойкое улучшение — прежде всего появлялась активность, они становились живее, деятельными, значительно уменьшалась подавленность. Все больные получали высокие дозы новерила, до 480—560 мг в сутки. Большинство больных (28 из 37) хорошо переносило терапию новерилом: она не сопровождалась у них какими-либо побочными явлениями или осложнениями. Лишь в 8 случаях отмечалось нарушение сна, появившееся у боль-

ных при лечении новерилом. Однако наблюдаемые агрипнические расстройства успешно купировались приемом небольших доз препаратов, обладающих снотворным эффектом.

Лечение 21 больного было прекращено. В 13 случаях (из 21), при которых депрессия протекала с преобладанием невротоподобных и ипохондрических расстройств, выраженной тревогой, анестетическими явлениями, пришлось отменить прием новерила, так как (в одних случаях в первые дни, в других — через одну-две недели) появилась возбужденность, раздражительность, говорливость, сердцебиение и чувство пульсации в голове, выраженное двигательное беспокойство; тревожное состояние быстро усиливалось до степени раптуса.

Четверым амбулаторным больным было прекращено лечение в первые же дни из-за резкого усиления вялости и сонливости, снижения работоспособности. У всех этих больных и в прошлом отмечалась парадоксальная реакция на многие антидепрессанты, выражающаяся в усилении заторможенности, ощущении физической скованности, тяжести головы. Лишь лечение транквилизаторами в небольших дозах (фаустан, элениум) приводило к относительной нормализации состояния больных.

В 5 случаях прием новерила сопровождался повышением артериального давления. Все больные были лицами пожилого возраста (45—50 лет) с церебрально-сосудистой недостаточностью гипертонического или атеросклеротического типа. У одного больного гипертензионный синдром (возникший на 14-й день лечения) не сопровождался изменением психического состояния и быстро исчез при снижении дозы препарата.

В двух случаях (повышение артериального давления на третий и 49-й день лечения, цифры соответственно: 180/90 и 190/100 мм рт. ст.) возникло чувство тревоги и возбужденности, в результате чего было отменено лечение новерилом. Проведение амбулаторного курса гипотензивной терапии и назначение амитриптилина и седативных средств быстро улучшило состояние больных.

В других 2 случаях лечение новерилом проводилось в течение месяца (в суточных дозах 160 и 640 мг). За это время наблюдалась постепенная редукция депрессивной симптоматики (снижение заторможенности, скованности) в одном случае и почти полное исчезновение депрессивных расстройств — в другом. Не отмечалось влияние препарата на артериальное давление, неоднократно измеряемое у этих больных в процессе указанной терапии. Однако на 30-й день лечения состояние у больных резко изменилось: появилась тревога, двигательное беспокойство, растерянность, упорные идеи самооб-

виения. Больные бо-
совпало с повыше-
и 150/90 мм рт. ст.)
лерила, амитрипти-
тензивных средств
тревога значитель-
риальное давление
через 5—7 дней).

Побочные явле-
нольдом, Къёмпи, Г
ный синдром не бы-
стрением психическ
других побочных я
сухость во рту, за-
койство, кожные а-
тают, что эти явлен
чем при терапии им

По мнению Ши
чаще встречаются
более серьезными
ния, головные бол

Полученные н
препарат «новер
лирующим харак
одной стороны, в
верила при зат
адинамических р
психопатологичес
состояниях с нев
тикой.

В связи с вы
действием препа
состояниях.

Препарат дол
ности, особенно у

При затормо
видимому, не то
имипрамину, но
прессии, резисте
препаратом выб

1. Angst J., Ki
2. Stille G., I
3. Wschr., 95, 11, 3
4. Stille G. — A
5. Vencovsky
6. Psychiat., 62, 6,

винения. Больные были стационарованы. Изменение состояния совпало с повышением кровяного давления (180/200, 100/130 и 150/90 мм рт. ст.) При отмене новерила и назначении меллерила, амитриптилина, тизерцина и симптоматических гипотензивных средств больные стали спокойнее, подавленность и тревога значительно уменьшились через 2—3 недели (артериальное давление под влиянием терапии нормализовалось через 5—7 дней).

Побочные явления, наблюдаемые нами, отмечались Арнольдом, Кьёмпи, Пихлером [16, 17, 18], однако гипертензионный синдром не был столь выражен и не сопровождался обострением психического состояния. Авторы отмечали также ряд других побочных явлений: тошноту, рвоту, утрату аппетита, сухость во рту, запоры, потливость, головокружение, беспокойство, кожные аллергические реакции. Исследователи считают, что эти явления относительно редки и встречаются реже, чем при терапии имипрамином.

По мнению Шиндлера с соавторами [19] побочные явления чаще встречаются при терапии лиц позднего возраста. Наиболее серьезными из них являются делирий, коллапс, гипертония, головные боли, спастическая задержка мочи.

Полученные нами данные позволяют прийти к выводу, что препарат «новерил» относится к антидепрессантам со стимулирующим характером действия. Об этом свидетельствует, с одной стороны, высокая терапевтическая эффективность новерила при заторможенных депрессиях с преобладанием адинамических расстройств, с другой стороны, обострение психопатологических проявлений при тревожно-депрессивных состояниях с неврозоподобной и ипохондрической симптоматикой.

В связи с выраженным стимулирующим тимолептическим действием препарат не показан при смешанных депрессивных состояниях.

Препарат должен применяться с известной долей осторожности, особенно у лиц пожилого возраста.

При заторможенных эндогенных депрессиях новерил, по видимому, не только не уступает по силе своего воздействия имипрамину, но в ряде случаев (затяжные адинамические депрессии, резистентные к тимолептическому лечению) является препаратом выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angst J., Kind H. — Schweiz. med. Wschr., 94, 759, 1964
2. Stille G., Lauener H., Eichenberger E. — Schweiz. med. Wschr., 95, 11, 366, 1965
3. Stille G. — Arzneim. — Forsch., 14, 534, 1964
4. Vencovský E., Sedivec V., Peterová E., Boudis P. — Cs. Psychiat., 62, 6, 386, 1966

5. Bente D., Engelmeier M.-P., Heinrich K., Hippus H., Schmitt W. — *Arzneim.-Forsch.*, 14, 538, 1964
 6. Bente D., Engelmeier M.-P., Heinrich K., Hippus H., Schmitt W. — *Neuro-Psychopharmacol.*, 4, 432, 1965
 7. Harder A. — *Schweiz. med. Wschr.*, 96, 6, 185, 1966
 8. Petrilowitsch N. — *Med. Welt*, 31, 1752, 1965
 9. Schigutt R., Suchanek-Fröhlich H. — *Wien. klin. Wschr.*, 35, 584, 1965
 10. Georgiades E., Janisch H. — *Med. Wschr.*, 9, 225, 1967
 11. Fouks, Perivier, Lerno, Gilbert — *Ann. med.-psycholog.*, 1, 2, 269, 1966
 12. Signer D., Ciompi L. — LXIII Session-Lausanne 13—18 septembre 1965
 13. Harder A. — *Arzneim.-Forsch.*, 14, 553, 1964
 14. Savolid F., Tartara A., Arrigo A. — *Med. Welt*, 18, 1263, 1967
 15. Gross H., Harrer G., Langner E. — *Arzneim.-Forsch.*, 14, 548, 1964
 16. Arnold O. H., Guss H. — *Wien. klin. Wschr.*, 51, 913, 1966
 17. Ciompi L. — *Arzneim.-Forsch.*, 14, 551, 1964
 18. Pichler E. — *Arzneim.-Forsch.*, 14, 554, 1964
 19. Schindler R., Steininger E., Waitusch A. — *Wien. med. Wschr.*, 118, 16, 368, 1968
-

Нейропсихологический труд
Психология
Том LV

ПРОФИЛАКТИКА
АНТИДЕПРЕССИВНОЕ

Отделение ф
водитель — п
довательского

Анафр
ской клин
тературны
тами. Инт
первый из
ранил) яв
выраженно
ствие был
на хлор п
ских иссл
уступая п
прамину,
седативно
зепин) не
трициклич
ляясь про
ческом ис
антагониз
действия
ствие, пот
макологи
стимулир
ром [5] ра
тилином

* «Ана
рил» — фир

ПРОФИЛИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НОВЕРИЛА И АНАФРАНИЛА И ИХ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА

И. Н. Михаленко, Ю. Л. Нуллер

Отделение фармакологических исследований и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хв и л и в и ц к и й) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Анафранил* и новерил* были применены в психиатрической клинике сравнительно недавно и по многочисленным литературным данным оказались эффективными антидепрессантами. Интерес к этим препаратам объясняется также тем, что первый из них (хлоримипрамин, моноклоримипрамин, анафранил) является продуктом направленного синтеза: его более выраженное по сравнению с имипрамином седативное действие было достигнуто заменой в структуре атома водорода на хлор при углероде в положении 3. В первых же клинических исследованиях анафранила было подтверждено, что, не уступая по интенсивности антидепрессивного действия имипрамину, он значительно превосходит его по выраженности седативного эффекта [1—4]. Второй из них (новерил, дибензепин) несколько отличается по химическому строению от трициклических антидепрессантов группы имипрамина, являясь производным дибензодиазепина, но при фармакологическом исследовании обнаруживает сходные с ним эффекты: антагонизм с резерпином и тетрабеназином, потенцирование действия фенамина и норадреналина, холинолитическое действие, потенцирование эффекта барбитуратов и др. По фармакологическому спектру действия (учитывая соотношение стимулирующих и седативных эффектов) Штилле с соавтором [5] расположили новерил между имипрамином и нортриптилином (дезметиламитриптилин); седативное действие нове-

* «Анафранил» синтезирован фирмой Geigy (Швейцария), а «Новерил» — фирмой Sandoz (Швейцария).

рила в экспериментах было сильнее, чем у дезметилимипрамина (пертофран) и имипрамина, но слабее, чем у нортриптилина и амитриптилина, а по выраженности стимулирующего действия он уступал имипрамину и тем более дезметилимипрамину. По характеру антидепрессивного действия в клинике Кильхольц [6] в своей схеме также расположил новерил за имипраминам и даже хлоримипраминам, считая, что седативное, противотревожное действие новерила сильнее, чем у этих препаратов. В первых же сообщениях о клиническом применении новерила подчеркивалось, что он оказался эффективным и при заторможенных, и при тревожных депрессиях, выявляя при лечении последних отчетливое противотревожное действие [7—9]. Однако, по другим данным, новерил не обладает достаточно выраженным седативным эффектом в клинике и даже усиливает тревогу [10—11].

Учитывая все эти обстоятельства и особенно противоречивость в оценке места новерила в ряду других антидепрессантов, нами было проведено сравнительное исследование особенностей антидепрессивного действия новерила и анафранила, тем более, что в схеме Кильхольца эти препараты были помещены рядом [6]. Кроме того, некоторые параметры антидепрессивного действия этих препаратов, в частности быстрота наступления терапевтического эффекта, сравнивались с действием дезметилимипрамина (дезипрамин, пертофран) поскольку считалось, что он является одним из наиболее быстродействующих антидепрессантов [12, 13] и обладает наиболее выраженным стимулирующим компонентом действия среди препаратов группы имипрамина [5, 6 и др.]. Быстрота наступления терапевтического эффекта исследовалась нами в связи с тем, что в некоторых работах указывалось, что в этом отношении анафранил и новерил [1, 2, 7 и др.] превосходят имипрамин, тем более, что анафранил применяется и парентерально.

Всего анафранилом лечили 29 больных маниакально-депрессивным психозом. У 26 из них депрессивная фаза протекала с меланхолическим, у 3 — с тревожно-депрессивным синдромами. Среди больных было 17 женщин и 12 мужчин в возрасте от 22 до 65 лет (в большинстве люди среднего возраста). Лечение анафранилом начиналось либо с внутривенных (до 50 мг 2 раза в день) или внутримышечных (50—75 мг дважды в день) инъекций, либо с приема внутрь (150—200 мг в день). Максимальная суточная доза достигала у одного больного 450 мг. Длительность лечения — до 3 месяцев. В тех случаях, когда признаков улучшения не было в течение первых 4—5 недель терапии, препарат отменялся и назначались ЭСТ или другие антидепрессанты. Результаты терапии оценивались обычным образом, а также с помощью специальной оценочной градуированной шкалы.

Новерилом
психозом, 27—
сивным синдро
чин в возраст
лиц среднего
ных дозах от
При отсут
нялся через
длительность
Лечение п
но-депрессив
рактизовал
деперсонализ
по полу и во
дыдущих. У
нем по 200 л
внутримыше

Полное и
чительное у
чившихся а
эффекта и
ние в проц
ренным).

При леч
симптомати
больных, у
было.

Пертофр
им больны
У 3 больны

Таким о
три антиде
(анафрани
из 19), что
сравнения,
группах, в
мых случа

Для бо
действия и
каждой из
мов в про
предложен
по которо

* Оценоч
Ю. Л. Нулл
нические мет

7 Зак. 4

Новерилом лечили 30 больных маниакально-депрессивным психозом, 27 — с меланхолическим и 3 — с тревожно-депрессивным синдромами. Группа состояла из 17 женщин и 13 мужчин в возрасте от 23 до 63 лет, также в большинстве своем лиц среднего возраста. Новерил применялся внутрь в суточных дозах от 240 до 960 мг, в среднем 400—560 мг.

При отсутствии положительного эффекта новерил отменялся через 4 недели после начала терапии. Максимальная длительность лечения 6 месяцев.

Лечение пертофраном проводилось 19 больным маниакально-депрессивным психозом (у 17 из них депрессивная фаза характеризовалась меланхолическим, а у двух — депрессивно-деперсонализационным синдромами). Распределение больных по полу и возрасту в этой группе не отличалось от двух предыдущих. У 15 больных пертофран применялся внутрь в среднем по 200 мг в день, у 4 больных терапия была начата с внутримышечных инъекций (по 25—50 мг 3 раза в день).

Полное исчезновение депрессивной симптоматики или значительное улучшение наступило у 18 из 29 больных, лечившихся анафранилом. Умеренное улучшение, отсутствие эффекта и ухудшение было отмечено у 11 больных (ухудшение в процессе терапии наступило у 2 больных и было умеренным).

При лечении новерилом полное исчезновение депрессивной симптоматики и значительное улучшение наступило у 17 из 30 больных, ухудшение — у 4, у 9 — существенных изменений не было.

Пертофран оказался эффективным у 13 из 19 лечившихся им больных (полный эффект или значительное улучшение). У 3 больных изменений не было и у 3 — наступило ухудшение.

Таким образом, по частоте положительных результатов все три антидепрессанта существенно не отличались друг от друга (анафранил — 18 из 29, новерил — 17 из 30 и пертофран — 13 из 19), что, возможно, связано с неточностью самого способа сравнения, так как результаты лечения, особенно в малых группах, в значительной степени зависят от трудно учитываемых случайностей в подборе больных.

Для более точного сравнения характера терапевтического действия испытываемых антидепрессантов мы исследовали для каждой из групп динамику отдельных депрессивных симптомов в процессе лечения. С этой целью была использована предложенная нами оценочная градуированная шкала [14]*, по которой у каждого больного учитывалась в баллах

* Оценочная шкала также приведена в этом сборнике (см. статью Ю. Л. Нуллера «Терапевтическая эффективность антидепрессантов и клинические методы ее оценки» стр. 85—86).

выраженность отдельных симптомов (снижение настроения, общительности, интересов, двигательной активности, идеи малоценности) и общая тяжесть депрессивной симптоматики (сумма отдельных симптомов в баллах) до начала терапии и затем еженедельно в период ее проведения. Полученные количественные данные суммировались для каждой из групп по недельно. Эти цифры позволяют оценить величину регресса каждого из симптомов в процессе лечения и, следовательно, избирательную чувствительность отдельных симптомов к терапии различными антидепрессантами.

Вся совокупность этих данных, представленная в виде графика или цифровой таблицы, отображает профиль терапевтического действия исследуемого препарата. Для того, чтобы динамика регресса симптоматики выступала более отчетливо и не затушевывалась при суммировании данными, полученными у больных, отрицательно реагировавших на лечение, мы в каждой из групп отдельно подсчитывали результаты у больных, поправившихся, не изменившихся и ухудшившихся в процессе лечения. У некоторых больных по разным причинам оценочные шкалы заполнялись нерегулярно, вследствие чего они не были включены в окончательную обработку результатов. Выраженность депрессивной симптоматики в баллах у 21 больного до начала лечения анафранилом и у 23 больных до лечения новерилом представлена в таблице I.

Таблица 1

Средняя тяжесть исходной депрессивной симптоматики в баллах на 1 больного

Симптоматика	П р е п а р а т					
	Анафранил			Новерил		
	о к о н ч а т е л ь н ы е р е з у л ь т а т ы					
	значительное улучшение	без эффекта	ухудшение	значительное улучшение	без эффекта	ухудшение
Количество больных	14	7	—	13	6	4
Общая тяжесть симптоматики	8,6	8,3	—	7,8	9,8	9,2
Тревога	1,0	0,93	—	0,9	1,2	0,5
Депрессивное настроение	3,0	3,0	—	2,8	2,8	3,2
Снижение общительности	1,2	1,0	—	1,0	1,2	1,1
Снижение интересов	1,2	1,1	—	1,2	1,8	1,6
Двигательная заторможенность	1,1	1,1	—	0,9	1,6	1,2
Депрессивные идеи	1,2	1,1	—	1 0	1,2	1,5

В целом обе группы существенно не отличались по общей тяжести депрессивной симптоматики, приходящейся в среднем

на 1 больного (для лечившихся анафранилом — 8,5 балла, но-
верилом — 8,3 балла). Разброс величин для отдельных боль-
ных был незначительным и, таким образом, обе группы со-
стояли из больных с депрессиями средней тяжести.

Как видно из таблицы 1, результаты лечения, особенно
анафранилом, не коррелировали с тяжестью исходной депрес-
сивной симптоматики. Это несоответствие с полученными нами
ранее данными в отношении других антидепрессантов, эффек-
тивность которых строго зависела от тяжести депрессии у ле-
чившихся больных [15], объясняется тем, что в отличие от пре-
дыдущих клинических испытаний мы не исключали при оценке
результатов терапии больных с длительными депрессивными
фазами, большим числом депрессивных состояний в анамнезе
и другими факторами, влияющими на терапевтическую чув-
ствительность. В таблице 1 не приводятся данные для группы
больных, лечившихся пертофраном вследствие их малочислен-
ности (после исключения части наблюдений осталось лишь
10 больных).

В таблице 2 показана динамика регресса отдельных симп-
томов и всей симптоматики в целом у больных, успешно ле-
чившихся анафранилом и новерилом. В этих подгруппах мы
еженедельно оценивали выраженность симптоматики и высчи-
тывали (в процентах) насколько она уменьшилась по сравне-
нию с исходными данными, представленными в таблице 1.

Таблица 2

Динамика регресса депрессивной симптоматики в процессе лечения
анафранилом и новерилом

Симптоматика	Препарат							
	Анафранил				Новерил			
	длительность лечения в неделях							
	1	2	3	4	1	2	3	4
	Уменьшение по сравнению с исходными данными (в процентах)							
Общая тяжесть сим- птоматики	10	23,5	60	75	14	38	53	72,5
Тревога	31	55	72,5	86	4	—4 *	37,5	50
Депрессивное на- строение	2,5	12	49	71	11	40	55	70
Снижение общитель- ности	0	9	62	75	8	38,5	54	77
Снижение интересов	9	26	62	74	29	39	52	77
Двигательная затор- можность	32	45	74	84	4,5	57	56,5	74
Депрессивные идеи	3	15	58	67	30	52	63	81

* Выраженность тревоги (в баллах) на 4% выше исходной.

Эти же данные представлены графически на рис. 1. Кроме
того, на рис. 2 графически изображена динамика регресса

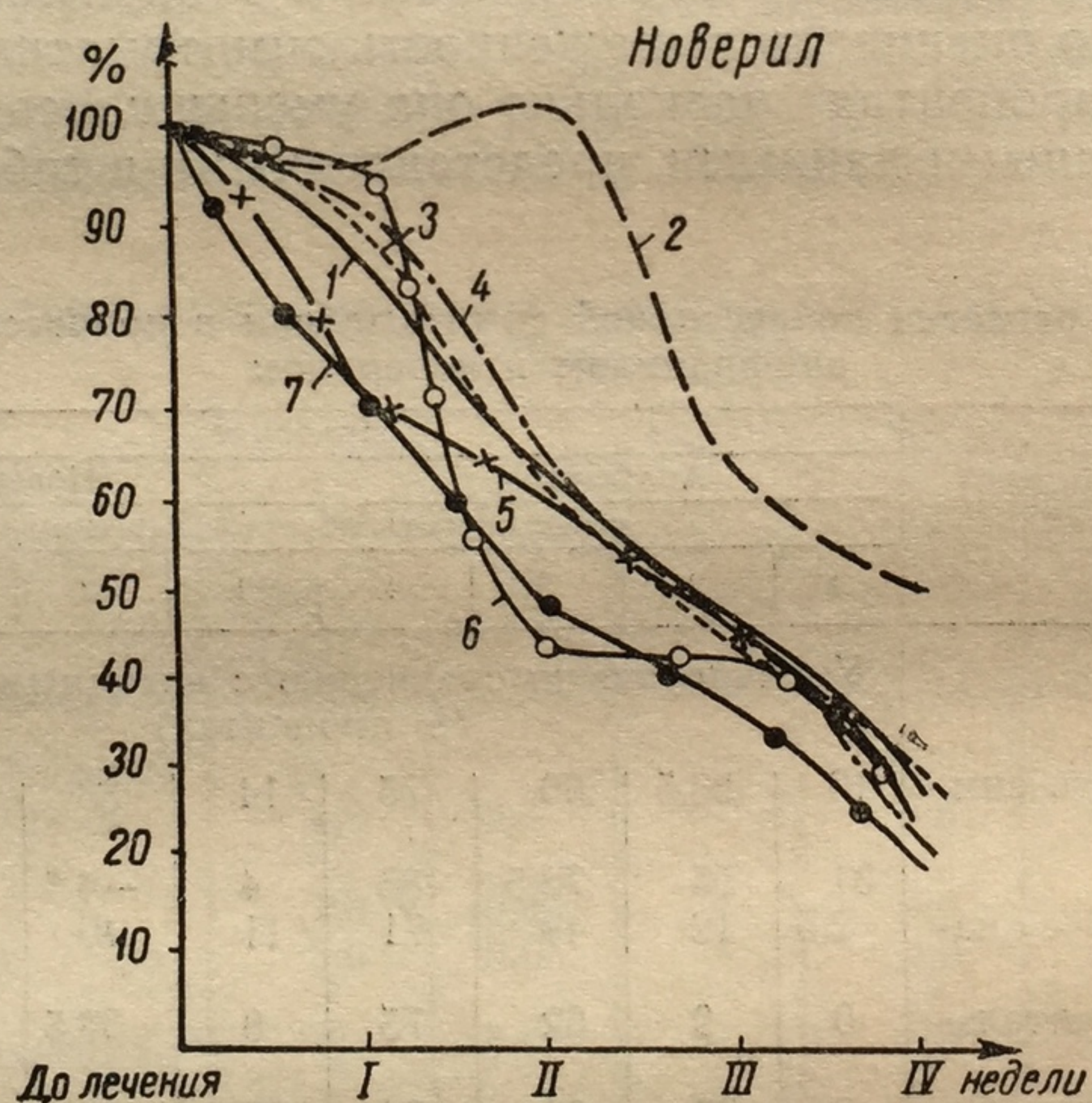
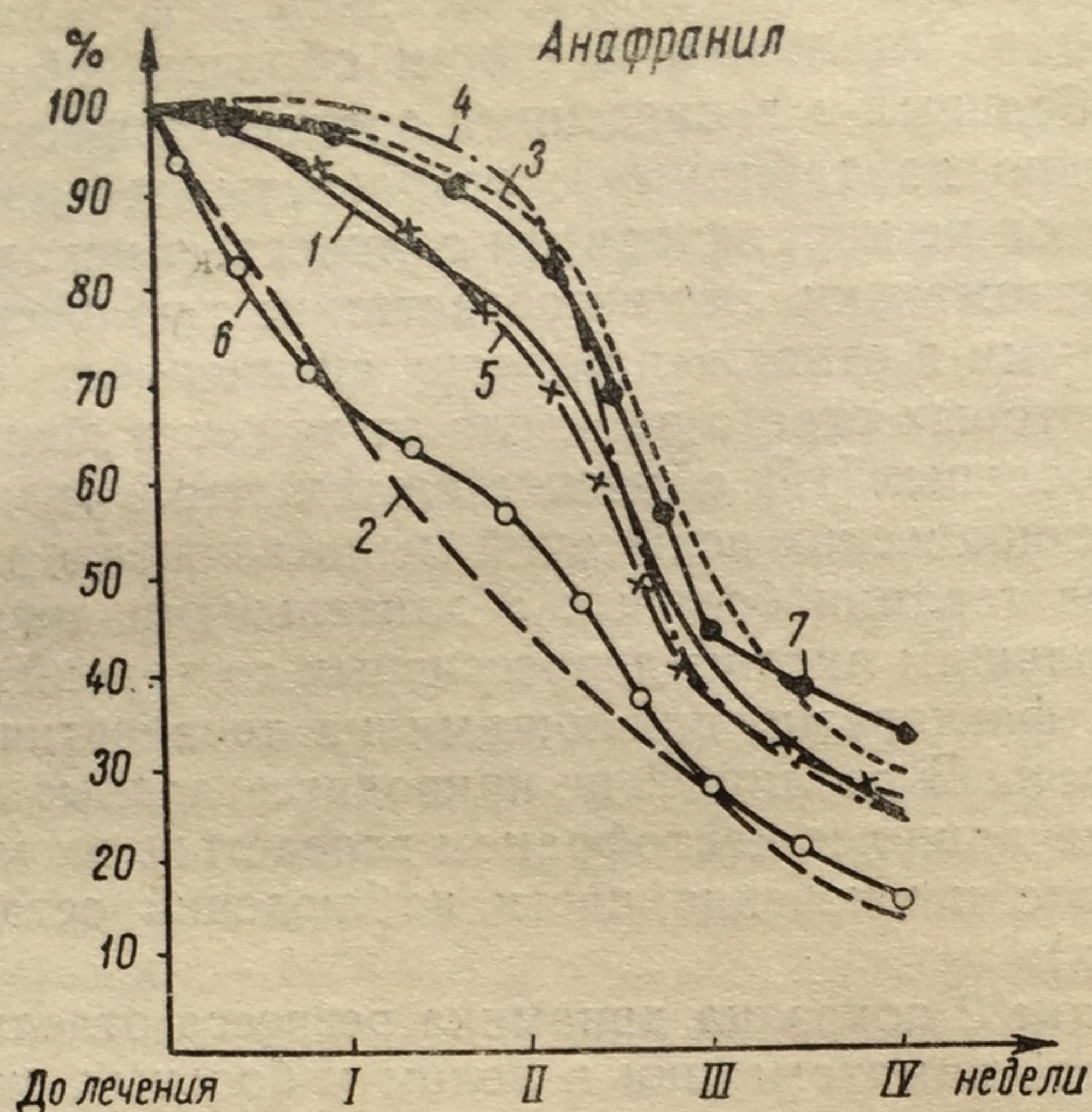


Рис. 1. Регресс депрессивных симптомов в процессе лечения анафранилом и новерилом.

1 — общая тяжесть депрессивных симптомов; 2 — тревога; 3 — депрессивное настроение; 4 — общительность; 5 — интересы; 6 — заторможенность; 7 — депрессивные идеи.

суммарной депрессивной симптоматики при лечении новерилом, анафранилом и пертофраном.

Из таблицы 2 видно, что в первые 3 недели терапевтическое действие новерила в целом развивалось несколько быстрее, чем анафранила: после 1 недели лечения новерилом общая тяжесть депрессивной симптоматики в группе больных уменьшилась на 14%, а при лечении анафранилом — на 10%. После двух недель лечения депрессивная симптоматика в целом уменьшилась соответственно на 38 и 23,5%. Хотя сами по

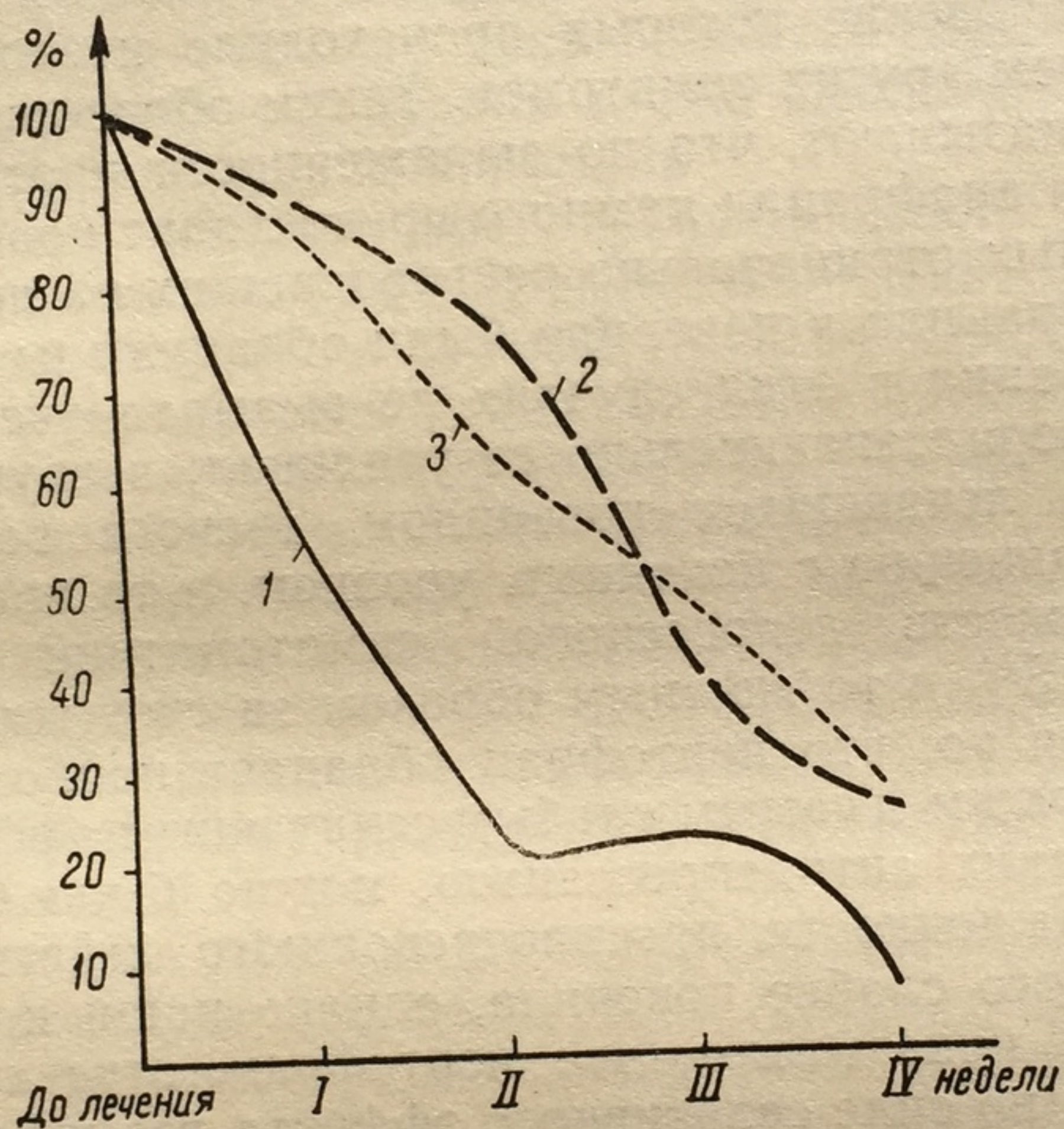


Рис. 2. Сравнение регресса общей тяжести депрессивных симптомов при лечении: пертофраном (1); анафранилом (2) и новерилом (3).

себе эти различия являются несущественными, они приобретают некоторый интерес, учитывая, что у части больных лечение анафранилом начиналось с внутримышечных или внутривенных инъекций. Пертофран значительно превосходил новерил и анафранил по скорости наступления терапевтического эффекта: после первой недели лечения суммарная тяжесть депрессивной симптоматики уменьшилась на 46,5% (см. рис. 2). Однако, вследствие малочисленности группы больных, лечившихся пертофраном, эти данные требуют дальнейшей проверки.

Значительно больший интерес представляет избирательная чувствительность отдельных проявлений депрессии к терапии анафранилом и новерилом. При лечении анафранилом

наиболее быстро и полно исчезали тревога и двигательная заторможенность (табл. 2, рис. 1), в то время как депрессивное настроение, сниженная общительность (отражающая психическую заторможенность) и депрессивные идеи поддавались лечению медленнее. Наоборот, новерил медленнее и хуже всего влиял на тревогу, даже несколько обострял ее в начале лечения (на второй неделе суммарный уровень тревоги на 4% превысил исходный), а регресс остальной депрессивной симптоматики со 2-й недели лечения новерилом происходил более или менее равномерно. Исключение составляли депрессивные идеи, исчезновение которых происходило несколько быстрее и полнее, чем других симптомов. Таким образом, приведенные данные показывают, что по выраженности противотревожного действия анафранил намного превосходит новерил.

У больных, отрицательно реагировавших на лечение, в действии анафранила и новерила были обнаружены те же различия: анафранил в этих случаях не вызывал увеличения тревоги, а новерил значительно ее усиливал; в группе больных, безуспешно лечившихся новерилом, тревога возрастала на 94% по сравнению с исходным уровнем, в то время как суммарная тяжесть депрессивной симптоматики увеличилась только на 13% и то главным образом за счет тревоги.

Учитывая то, что пертофран обладает наиболее сильным стимулирующим и самым слабым седативным эффектом среди трициклических антидепрессантов, можно было бы ожидать, что по выраженности противотревожного действия он окажется намного слабее новерила, однако наши предварительные данные показывают, что пертофран, отчетливо уступая анафранилу по силе седативного эффекта, все же превосходит в этом отношении новерил. После первой недели лечения он на 14% уменьшил тревогу у больных, положительно реагировавших на терапию, и не вызвал ее обострения в остальных случаях.

Следует отметить, что все ухудшения, возникшие при лечении новерилом начинались с обострения тревоги и подъема артериального давления. У одной больной после обострения депрессивной симптоматики новерил продолжал применяться, но в сочетании со стелазинем. Через несколько дней после присоединения стелазина полностью исчезла тревога, а затем и остальная депрессивная симптоматика.

Незначительное повышение артериального давления отмечалось у 5 других больных, но оно не сопровождалось усилением тревоги. Интересно, что у 2 больных заметное повышение артериального давления возникло при замене новерила на триптизол.

Побочные эффекты анафранила (сухость во рту, чувство слабости, особенно в ногах, потливость, тахикардия, голово-

кружение, нарушение аккомодации, затруднения при мочеиспускании) были обычными для трициклических антидепрессантов. Большинство наших больных, в прошлом лечившихся имипрамином (мелипрамином) и амитриптилином (триптизолом), отмечали, что побочные эффекты анафранила слабее выражены, чем у этих антидепрессантов и легче переносятся.

При внутривенном введении анафранила у двух больных возникли явления флебита, исчезнувшие после прекращения внутривенных инъекций. Остальные больные жаловались лишь на болезненность по ходу вены в момент вливания.

Побочные эффекты пертофрана также были заметно слабее, чем при сходных дозах имипразина.

Таким образом исследование терапевтического действия анафранила и новерила у больных эндогенной депрессией с меланхолическими синдромами средней тяжести выявило отчетливые различия между этими препаратами: анафранил, являясь эффективным антидепрессантом, обладает выраженным седативным компонентом действия и прежде всего уменьшает тревогу и двигательную заторможенность. Выравнивание настроения и исчезновение депрессивных идей происходит медленнее. По скорости наступления терапевтического эффекта анафранил уступает пертофрану. Анафранил показан при меланхолическом и тревожно-депрессивном синдромах с нерезко выраженной тревогой.

Новерил обладает отчетливым стимулирующим компонентом действия, обостряя в ряде случаев тревогу, поэтому он показан при анергических и заторможенных эндогенных депрессиях. У пожилых больных и больных с сосудистыми заболеваниями его следует применять осторожно, возможно, в сочетании с нейролептиками.

Приведенные данные позволяют считать, что в существующих схемах Кильхольца [6], И. П. Лапина [16], Ю. Л. Нуллера [17] новерил должен быть расположен «левее» имипразина и дезипразина, между дезипразинам и ингибиторами моноаминоксидазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jovanović U. S., Sattes H. — Schweiz. med. Wochenschr., 1967, 97, N 48, 1617
2. Sigwald J., Raymonde and C. — Presse méd., 1966, N 54, 1
3. Kugler J. — Arzneimittel-Forsch., 1969, 19, N 3a, 441
4. Carney M. W. P., Black P. — J. Neuropsychiat., 3, N 2, 179, 1967
5. Stille G., Lauener H., Eicheberger I. — Schweiz. med. Wochenschr., 1965, 95, N 11, 366
6. Kielholz P. — Med. Welt, 1967, 10, 537
7. Harder A. — Schweiz. med. Wochenschr., 1966, 96, N 6, 185
8. Leuz H. — Praxis, 1965, 54, N 20, 621

9. Venkovský E., Šedivec V., Peterova E., Baudiš P. — *Activ. nerv. super.*, 1966, 8, 4, 354
 10. Bente D., Engelmeier M., Heinrich K., Hippus H., Schmitt W. — *Nuero-Psychopharmacol.*, 1965, 4, 431
 11. Schigutt R., Suchanek-Frölich H. — *Wien. klin. Wochenschr.*, 1965, 77, N 35, 584
 12. Alnaes R. — *Acta psychiatr. scand.*, 1967, 43, N 4, 444
 13. Haider I. — *Pakistan Med. Forum*, 1968, 3, N 10, 45
 14. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. — в кн. «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний» Л. 1966, 153
 15. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. — *Журн. невропат. и психиат.*, 1967, № 1, 131
 16. Лапин И. П. — Там же, 1964, № 2, 281
 17. Нуллер Ю. Л. — В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний, Л. 1966, 167
-

Отделе
датель
вательс

Тр
9, 10-д
туре п
лическ
нике с
свидет
логии,
сантов
лись с
фектив
работа
эффект
почти с
том чис
В ряде
испытан
кумента
ная Ки
недоста
жно отм
единооб
щие пуб
достовер
Итак
также п
да [4, 5].

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ ТРАУСАБУНА (МЕЛИТРАЦЕНА)

И. Н. Михаленко

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хвильвицкий) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Траусабун (9-(диметиламинопропилиден)-10, 10 диметил, 9, 10-дигидроантрацен), известный в международной литературе под названием мелитрацен, относится к группе трициклических антидепрессантов. Отчеты о его применении в клинике стали появляться в 1964—1966 гг. [1, 2] и могут служить свидетельством явного прогресса того раздела психофармакологии, который касается клинического испытания антидепрессантов. Так, если в литературе предыдущих лет мы встречались с крайне разноречивой оценкой препаратов, когда эффективность почти каждого известного антидепрессанта в работах различных авторов определялась то равной плацебо-эффекту, то эффекту ЭСТ и число поправившихся колебалось почти от 0 до 100%, то позднее появившиеся препараты, в том числе и траусабун, получают более единодушную оценку. В ряде швейцарских, австрийских и немецких клиник при испытании антидепрессантов используется единая схема документации [3] и единая диагностическая схема, предложенная Кильхольцем [4, 5]. Не касаясь вопроса о достоинстве и недостатках принятых в этих клиниках оценочных шкал, можно отметить, что разные исследователи стали приходить к единообразным и сопоставимым результатам, и соответствующие публикации стали давать практическому врачу больше достоверной информации.

Итак, по оценке Бенте, Энгельмайера, Гиппиуса и др, а также по схемам, приводимым во многих работах Кильхольца [4, 5], траусабун является антидепрессантом, обладающим как тимолептическим, так и антитревожным действием и близок амитриптилину.

Собственно антидепрессивное действие траусабуна оценивается высоко всеми авторами [6, 7], его антитревожный эффект в тяжелых случаях оказывается недостаточным и рекомендуется сочетание траусабуна с тиоксантеном (труксаменом). Отмечается его хорошая переносимость, незначительная выраженность побочных эффектов [8, 9], совпадающих с таковыми у других трициклических антидепрессантов, т. е. сухость слизистых, потливость, тремор рук, нарушение аккомодации, затруднения мочеиспускания. Седативный эффект и отсутствие тяжелых побочных действий позволяет применять траусабун амбулаторно [10] и у стариков [11]. Как казуистика описывается симптом «цветного видения» — больной видит окружающие предметы окрашенные в фиолетовый или желтый цвет [9, 10] — и индивидуальная непереносимость [10]. На высоких дозах у некоторых больных развивались экстрапиримидные симптомы, свойственные действию нейролептиков [9]; вместе с тем небольшие дозы (по 10 мг 3 раза в день) оказывали благоприятное действие на органический паркинсонический синдром [8]. Комбинация с нейролептиками и ЭСТ не приводила к осложнениям [8]. Единодушно оценивается действие траусабуна как симптоматическое и рекомендуется при быстром и хорошем результате продолжать терапию до предполагаемого конца фазы.

Рекомендуемые дозы: 150—225 мг в сутки, в тяжелых случаях курс лечения начинается с внутримышечных инъекций. При резкой отмене препарата описано состояние абстиненции. [10]. Специальных работ о механизме действия траусабуна нам не встретилось; имеется лишь сообщение об исследованиях, проведенных на крысах, установивших, что аналогично имипрамину и амитриптилину в живом организме траусабун прежде всего подвергается деметилированию [13]. В работе Грофа [6] обсуждается со ссылкой на высказывания ряда исследователей связь антидепрессивного действия траусабуна с его более выраженным по сравнению с другими антидепрессантами делириогенными свойствами.

Нами проводилось клиническое испытание препарата траусабун фирмы Бик-Гульден Ломберг. Препарат применялся у 33 больных, лечившихся в институте и в 3-й психиатрической б-це ЛГЗО (руководитель испытаний доктор мед. наук А. Е. Личко). 26 больных страдали депрессивной фазой маниакально-депрессивного психоза, трое — органическим аффективным психозом (они имели в это время депрессивное состояние), двое — инволюционным психозом с депрессивной картиной, двое — психопатиями с депрессивными проявлениями. Учитывая данные литературы, мы подбирали больных в рамках указанных заболеваний с тревожно-депрессивным

синдромом
нием трево
Помим
до лечения
рессивн
нике и оп
талзина
карты за
оценить
рассчита
лам была
больных
дения.

Соста
случаях
больные
римышеч
в течение
ступало;
постепен
нялся —
рессий др
чатления,
рессивной
регистрир
рольный
значитель
симптома
это было
для друг
риптилин
ловных е
матики, е
что попра
2,2—2,3 у
только у
Таким об
уступал
устранял
но не тя
чено, что

* Напо
состояния
каждый
число сим
наруживае
мы ею и по

синдромом или с меланхолическим синдромом, но с проявлением тревоги.

Помимо обычной клинической оценки состояния больного до лечения, мы заполняли на каждого из них карту депрессивного больного, применяющуюся в нашей клинике и описанную в статьях, посвященных испытаниям фенэталзина, дамилена, ниамида [14, 15, 16]. В дальнейшем эти карты заполнялись раз в неделю, что позволяло единообразно оценить динамику наступающих изменений. Так как карта рассчитана на типичных по картине больных, оценка по шкалам была проведена 22-м из 33 больных. Эффект у остальных больных оценивался только по данным клинического наблюдения.

Состав больных был тяжелым, и мы назначали во многих случаях дозы большие, чем обычно упоминаются; почти все больные получали 300 мг внутрь. Ряд больных получал внутримышечно инъекции (до 120 мг в сутки). Препарат давался в течение месяца, после чего отменялся, если эффекта не наступало; при положительном эффекте больные переводились постепенно на поддерживающие дозы, затем препарат отменялся — в таких же темпах, как это делается при лечении депрессий другими антидепрессантами. У нас не сложилось впечатления, что траусабун сколько-нибудь сокращает срок депрессивной фазы. Из 22 больных, состояние которых регистрировалось на картах, 13 человек поправились за контрольный срок (два месяца) полностью, у 4 было достигнуто значительное улучшение (снижение тяжести депрессивной симптоматики наполовину), 5 больных эффекта не дали. Как это было сделано сотрудниками нашего отдела в прошлом для других антидепрессантов (фенэталзина, ниамида, амитриптилина [14, 15, 16], мы и для траусабуна подсчитали в условных единицах наибольшую тяжесть депрессивной симптоматики, еще купировавшуюся этим препаратом*. Оказалось, что поправившиеся больные имели исходную тяжесть не выше 2,2—2,3 условных единиц. Все более тяжелые больные давали только улучшение или вовсе не реагировали на терапию. Таким образом, по этому показателю траусабун как будто не уступал имипрамину и амитриптилину, т. е. он также хорошо устранял депрессивные состояния легкие и средней глубины, но не тяжелые. Однако уже в начале испытания было замечено, что улучшение при лечении траусабуном наступало

* Напомним, что наше цифровое значение тяжести депрессивного состояния получается путем деления суммы баллов, характеризующих каждый симптом, учитываемый по градуированной оценочной шкале, на число симптомов. Являясь абсолютно условной величиной, эта цифра обнаруживает хорошую корреляцию с терапевтическим эффектом, поэтому мы ею и пользуемся уже в ряде испытаний.

позднее, чем это наблюдалось при использовании мелипрамина и амитриптилина, т. е. не к концу первой или в начале второй недели, а через 2—2,5 недели. Поэтому оценку эффективности мы проводили не на 5—6-й неделе, а к концу второго месяца лечения. Как мы уже упоминали, все наши больные обнаруживали в той или иной степени тревогу. В нашем материале не было больных, у которых эта тревога граничила бы со страхом и сопровождалась идеями преследования. Во всех случаях это была «тоскливая тревога», как ее определяет Т. Я. Хвиливицкий [16], и она хорошо устранялась траусабуном. Немецкие авторы [10] также указывают на значение в терапевтическом успехе траусабуна характера тревоги (Angst и Furcht — в немецкой терминологии). Больные, которые дали только улучшение или вовсе не изменились, имели перед началом терапии высокий балл по настроению (тяжелая тоска с чувством душевной боли и склонностью к *gartus melancholicus*). Из 11 незарегистрированных на картах больных трое перешли в маниакальное состояние, трое — поправились, у двух состояние не изменилось. Среди не реагировавших на траусабун была больная с выраженной аутопсихической деперсонализацией. Несмотря на лечение большими дозами и парентеральное введение траусабуна мы не добились смягчения этого всегда резистентного к любой терапии проявления депрессии.

Приводим общую таблицу результатов.

	Выздор- вление	Улучше- ние	Без эффекта	Перешли в мания- кальное состояние	Отношение случаев успешной к безуспешной терапии	Всего
Число больных	16	6	8	3	25/8	33

Побочные действия траусабуна выражались в сухости слизистой (4 чел.), небольшой тахикардии (1 чел.), небольшом (на 10—20 мм рт. ст.) понижении АД (2 чел.), треморе пальцев (1 чел.), легком головокружении (2 чел.), нарушении аккомодации (3), общей слабости (2 чел.).

Менее обычны два случая.

У больной 64 лет был достигнут положительный эффект, дозы траусабуна постепенно снижали, а потом препарат был полностью отменен. Но вслед за этим уже через два дня после отмены стало нарастать возбуждение, поведение приобрело оттенок грубой нарочитости, театральности (больная не вставала на ноги, падала с кровати, потом вскакивала и куда-то бежала, как бы никого не узнавала, произносила бессмысленные сочетания слов, не реагировала на обращение, но не производила впечатления больной с нарушенным сознанием). В прошлом она перенесла несколько депрессивных фаз, и при настоящем ее поступлении диагноз — маниакально-депрессивный психоз — не вызывал сомнения. Ничего подоб-

ного раньше с нею не бывало, так что, трудно было полностью отрицать роль в возникновении этого состояния траусабуна и рассматривать его как какой-то атипичный вариант маниакальной фазы. В дальнейшем эта больная поправилась и утверждала, что не помнит своего поведения, но правдивость этого заявления вызывала сомнение.

Второй случай — больной 60-ти лет, обнаруживавший в прошлом идиосинкразию ко многим лекарствам, не переносящий даже такое средство как кофеин. При приеме даже малых доз траусабуна (10 мг 2 раза) он испытывал слабость, тошноту, полную потерю аппетита, худел на глазах, становился беспокоен, жаловался на состояние трудно характеризуемого физического дискомфорта. Такую реакцию он давал и на другие антидепрессанты, но при лечении траусабуном мы решили попытаться снять эти нежелательные проявления и назначили больному терален — 5—7 капель вместе с приемом траусабуна. Все побочные явления быстро исчезли, и больной впервые за историю своей болезни (полтора года) смог получить полноценный курс лечения антидепрессантом и в дальнейшем поправился.

Делириозные состояния, как осложнение при лечении антидепрессантами, описываются нередко, в том числе и при лечении траусабуном. Мы также наблюдали развитие делирия в ночные часы у больного 66 лет. Снижение доз оказалось достаточным для его купирования. Серьезных осложнений мы не наблюдали.

Выводы

1. Траусабун является эффективным препаратом для лечения депрессивных состояний средней тяжести, в том числе тех, которые сопровождаются тревогой.

2. Рекомендуемые в литературе дозы (до 300 мг в сутки) безопасны и не вызывают серьезных побочных действий.

3. В случае индивидуальной непереносимости траусабуна (а, по-видимому, и других антидепрессантов) рекомендуется назначать одновременно терален, как десенсибилизатор.

4. Мы не встречали реакций несовместимости траусабуна с другими психотропными средствами, как с нейролептиками так и с другими трициклическими антидепрессантами; мы не встречали в литературе сведений об одновременном применении траусабуна и ингибиторов моноаминоксидазы, но теоретически можно предполагать их несовместимость; комбинации с ЭСТ безопасны.

5. Сравнивая траусабун с применяющимися в нашей стране трициклическими антидепрессантами, — мелипрамином и амитриптилином, можно сказать, что он уступает по скорости наступления эффекта мелипрамину при лечении меланхолических состояний, но там, где эти состояния сопровождаются тревогой, траусабун безопаснее так как он не усиливает тревогу; антитревожный компонент действия траусабуна слабее, чем у амитриптилина и проявляется позже.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bente D., Engelmeier M. P., Heinrich K., Hippus H., Schmitt W. — «Arzneimittel — Forsch», 1966, 16, N 2a, 319—321
2. Bister W., Krill M., Wunderle R. — «Arzneimittel — Forsch», 1966, 16, N 2a, 321—323
3. Pöldinger W. — «Wien Med. Wochenschr.», 1967, 117 Jahrg., N 3, 69—75
4. Kielholz P. — «Act. Nerv. super.», 1967, 9, 1, 53—58
5. Kielholz P. — «Med. Welt», 1967, 10, 537
6. Grof P., Jünemann J., Sang S. — Act. Nerv. 1967, 9, 4, 385
7. Vencovský E., Šedivec V., Peterová E., Bandiš P. Cs. Psychiatr. 1968, 64, 1, 57—60
8. Ambrozi L., Birkmayer W. — «Arzneimittel — Forsch», 1967, 17, N 10, 1329—1331
9. Thiele W. — «Therapie der Gegenwart», H 9, 1966, Jahrg. 105, s. 1190—1198
10. Flothmann K. H. — «Arztliche Praxis», 18, Jahrg. N 82, s. 9782, 1966
11. Geller W. — «Arztliche Praxis», 19 Jahrg., N 36, S. 341—1343
12. Heinhold K. Y., «Med. Welt», 1966, 17, 2762—2764
13. Eberholst I., Huns I. — «Arzneimittel — Forsch», 1966, 16, 876—878
14. Нуллер Ю. Л. — Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, вып. 3, стр. 449—452, 1964
15. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова 1967, вып. 1, стр. 131—135
16. Хвиливицкий Т. Я., Нуллер Ю. Л. — Ж. Невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1968, вып. 9, стр. 1387—1390

Нейро
Т
ПО
Том LV

Отделени
дитель —
вательско

Инс
сится к
пин-5-и
Сведени
немецко
ного мне
или ней
чен в сх
щены пр
вием, на
прессан
ров, пр
действие
между н
ственнос
ского ст
боковая
В ра
ния деп
обходим
сивными
желых с
возном
антидепр
тиков с
дистония

* Син

ПРИМЕНЕНИЕ ИНСИДОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

И. Н. Михаленко

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хв и л и в и ц к и й) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Ка б а н о в)

Инсидон* (энсидон, опипрамол, препарат 33 040) — относится к производным дибензазепина/4-[3-(5Н-дибензо (*b, f*)азепин-5-ил)-пропил]-1-(2-гидроксиэтил-пиперазин-гидрохлорид). Сведения о его клиническом применении стали появляться в немецкой и английской литературе с 1962 года, но единодушного мнения, относится ли этот препарат к антидепрессантам или нейролептикам, нет. В работах Кильхольца [1] он включен в схему антидепрессантов, но в той ее части, куда помещены препараты с выраженным транквилизирующим действием, например, меллерил, нозинан, а не собственно антидепрессанты. О «двойной» природе инсидона пишет ряд авторов, приписывая ему и антитревожное и антидепрессивное действие [2], или называя его «промежуточным» препаратом между нейролептиками и тимолептиками [3], причем эту двойственность эффекта связывают со своеобразием его химического строения (трициклическое кольцо, как у имипрамина, и боковая цепочка, как у перфеназина) [4].

В работах, посвященных применению инсидона для лечения депрессий, говорится не только о возможности, но и о необходимости комбинировать его с более мощными антидепрессивными средствами как инъекции имипрамина и ЭСТ (в тяжелых случаях) [5, 6]. Эти авторы пишут о быстром антитревожном эффекте и отстающем от него не всегда достаточном антидепрессивном. Вместе с тем при применении его у невротиков с дисфорическими состояниями [7], нейроциркулярными дистониями, неврозами органов [8] отмечены хорошие резуль-

* Синтезирован фирмой Geigy (Швейцария).

таты. В работе Р. П. Волковой [9] инсидон характеризуется как препарат со слабым антидепрессивным и выраженным седативным действием и отмечается его избирательная эффективность при деперсонализационно-дереализационном синдроме. Чешские авторы [10], используя инсидон у 34 различных больных, пришли к заключению, что он может применяться в психиатрии лишь как симптоматическое средство, купирующее бессонницу, страх, ипохондрические головные боли. Такое впечатление возникло у авторов, возможно, из-за неоднородности группы больных, у которых и изучалось действие инсидона.

Все авторы отмечают незначительность побочных действий инсидона. Особенно убедительно это показано в работах, где применялись контрольные группы, получавшие плацебо. Это позволило выделить истинные побочные действия, связанные с фармакологическим действием препарата [11, 12] — сонливость, чувство усталости, сухость во рту, головокружение (последнее редко). Лишь при одном испытании [13] отмечается, что из 62 больных пяти — препарат пришлось отменить из-за побочных действий (головокружение и падение с секундной потерей сознания). Ангстом описал один случай отравления инсидоном с суицидной целью [14]. Нами было проведено испытание препарата инсидон фирмы Geigy при лечении 28 депрессивных больных. Среди них 24 больных маниакально-депрессивным психозом, которые в это время имели депрессивную фазу с различной тяжестью депрессии и проявлениями тревоги различной интенсивности, четверо больных имели выраженный деперсонализационный синдром на почве органического поражения цнс.

Этих больных мы включили в исследование после появления статьи Р. П. Волковой, отметившей хороший эффект инсидона при деперсонализации [9]. Эти больные будут описаны нами особо.

Все больные маниакально-депрессивным психозом до настоящего приступа болезни имели уже одну или несколько депрессивных фаз, диагноз во всех случаях не вызывал сомнения. У 16 из этих больных инсидон был первым антидепрессантом, примененным в данной фазе, и лечение было начато в первый месяц развития ее. Остальные больные получали уже лечение одним или несколькими антидепрессантами, притом безуспешно, т. е. проявили уже значительную терапевтическую резистентность. У этих больных от начала заболевания прошло уже не меньше 5—6 месяцев. Возраст лечившихся больных от 30 до 62 лет. Один из больных (62 лет) страдал тяжелой формой гипертонической болезни, одна больная имела язву желудка, трое имели сердечную недостаточность разной степени в связи с пороком сердца. Отметим

сразу, что ни
не наступило
Больные
ляла 200 мг
400 мг, двое
Препарат
торные боль
боту, предпо
ночь. Контро
этому време
нялся други
продолжали
ной фазы. Т
парат по тр

Для боле
зовались гр
больного [15]
жесть депре
затем ежене
в условных
притом тяж
тую часть в
между наш
опишем крат

Больная ча
вопросы отвеча
заламывая рук
болью где-то в
ние беды, что
тации. Ни с к
к окружающей
живания. Выск
вычайно утри
себя преступни

Учитывая
дона, мы по
тревоги. У
была резкая
ми, у 9 — п
на поведени
1 больной с
ция на внеш
рушение сна
Результат
Значитель
когда тяже

сразу, что ни у одного больного в процессе приема инсидона не наступило ухудшения этих сопутствующих заболеваний.

Больные получали инсидон внутрь, средняя доза составляла 200 мг в сутки, отдельные больные получали 300—400 мг, двое больных поправились на дозах 50—100 мг.

Препарат давался три раза в день равномерно. Амбулаторные больные, которые во время лечения прекращали работу, предпочитали большую дозу получать вечером, даже на ночь. Контрольным сроком мы считали пять недель. Если к этому времени явного эффекта не наступало, инсидон заменялся другим антидепрессантом. В случаях улучшения мы продолжали давать инсидон до полного выхода из депрессивной фазы, таким образом некоторые больные получали препарат по три месяца.

Для более четкого определения эффекта терапии мы пользовались градуированной оценочной шкалой депрессивного больного [15]*, определяя в условных единицах исходную тяжесть депрессивной симптоматики до назначения инсидона и затем еженедельно до конца испытания. Исходная тяжесть в условных единицах составляла у наших больных от 1 до 2,7, притом тяжелые больные (больше 2 ед.) составляли четвертую часть всей группы. Чтобы дать представление о связи между нашей цифровой оценкой и клинической картиной, опишем кратко одну из самых тяжелых больных (2,7 усл. ед.).

Больная часами сидит в поникшей согбенной позе, на лице скорбь, на вопросы отвечает чуть слышно. Временами начинает метаться по палате, заламывая руки, издавая стоны. Испытывает тяжелое чувство тоски, с болью где-то в области сердца. Постоянно испытывает и тревогу, ожидание беды, что и выражается иногда внешне в форме беспокойства, агитации. Ни с кем в контакт не вступает, внешне совершенно безразлична к окружающей ситуации, полностью погружена в свои депрессивные переживания. Высказывает бредовые идеи малоценности и виновности чрезвычайно утрированного характера, ждет отправки в тюрьму, называет себя преступницей, заслужившей любую казнь.

Учитывая значительный транквилизирующий эффект инсидона, мы подбирали депрессивных больных с наличием у них тревоги. У одной больной она граничила со страхом, у 13 — была резкая тревога с агитацией и соответствующими идеями, у 9 — постоянная внутренняя тревога, не отражающаяся на поведении, но субъективно больными отмечавшаяся, и у 1 больной отмечалась лишь эпизодическая тревожная реакция на внешние раздражители. Все наши больные имели нарушение сна.

Результаты лечения представлены в таблице 1.

Значительным улучшением мы обозначали такой эффект, когда тяжесть депрессивной симптоматики уменьшалась на-

* См приложение на стр. 85.

половину. При незначительном улучшении ослабевал или исчезал один из симптомов. При лечении инсидоном почти, как правило, проходила тревога.

Таблица 1

Результаты лечения инсидоном тревожно-депрессивного синдрома
эндогенной депрессии

Число больных	Выход из депрес- сии	Значи- тельное улучше- ние	Незначи- тельное улучше- ние	Без эффекта	Ухудше- ние	Отношение случаев успешной к ма- лоэффектив- ной терапии
24	6	5	4	7	2	11/13

Таблица 2 выявляет основную терапевтическую направ-
ленность препарата, «мишень» его действия, т. е. тревожный
компонент — депрессии.

Таблица 2

Влияние лечения инсидоном на выраженность тревоги

Число больных	Исчезновение тревоги	Значительное ослабление тревоги	Без эффекта	Ухудше- ние	Отношение случаев успешной к малоэффек- тивной терапии
24	12	4	5	3	16/8

Нарушения сна регистрировались нами у больных альтер-
нативно (есть — нет) и в величину тяжести депрессивной сим-
птоматики не входили. Из этих 24 больных плохой сон имел
место у 20. У остальных четырех сон тоже был «не освежаю-
щим», они рано просыпались, но обходились без дополнитель-
ных назначений снотворных или транквилизаторов на ночь.
Из 20 больных с нарушениями сна в процессе лечения инси-
доном он улучшился у 18.

Все больные, которые не поправились при лечении инсидо-
ном, были переведены на более активные антидепрессанты или
ЭСТ. Двум больным дополнительно к инсидону был назначен
мелипрамин и с помощью этой комбинации был достигнут
положительный эффект, что совпадает с данными литературы
[5, 6].

Особо необходимо рассмотреть вопрос о лечении деперсо-
нализаций.

Больных с этим синдромом в качестве основного прояв-
ления болезни у нас было четверо.

Трое из них имели диагноз: органическое поражение ц. н. с.
(у всех инфекционной этиологии), один — с диагнозом пси-
хопатия.

Представитель группы — больная Б. 30 лет, больна в течение 4 лет. Основные жалобы: нет реального ясного восприятия мира, «какая-то пелена перед глазами», ничто не воспринимается ярко, живо, красочно. Также тусклы, притуплены чувства, как будто «я в постоянно помутненном сознании». Вместе с тем ведет правильный образ жизни, но «разумом» — «чувств нет», «все время хочется прорвать какую-то завесу, пленку», отгораживающую ее от мира. Адекватно болезненно переживает это состояние. Внешне — живая, общительная, чуткая. Больная в течение месяца принимала инсидон по 300 мг в сутки без какого бы то ни было эффекта.

Двое других больных с аналогичным синдромом также не реагировали на прием инсидона.

Четвертый больной, психопат, много раз безуспешно лечился в различных психиатрических стационарах. Основные жалобы: болезненное ощущение отсутствия мыслей, желаний, автоматически продолжает выработавшийся когда-то жизненный ритуал, т. е. ест, пьет, встречается с товарищами, играет в карты, но всё «без мыслей, без чувств, без инициативы и удовольствия». Эмоции как положительные, так и отрицательные в субъективных переживаниях больного отсутствуют, за исключением случаев иногда возникающей острой жалости к себе, когда больной плачет, просит лечения. Получал по 150—200 мг инсидона в течение трех недель, потом с «зигзагами» в дозировках. Появились эпизодические улучшения в состоянии (чего не было раньше ни на одном виде терапии). Выражались они в появлении острых желаний (например, поиграть в футбол), в появлении азарта при игре в карты, начал читать и как-то представлять себе будущее (больной имеет 2-ю группу инвалидности, давно не работает). Улучшение неустойчивое, лечение продолжается.

В целом у нас не создалось впечатления о благоприятном действии инсидона на деперсонализационный синдром, но, конечно, наш материал невелик для окончательного суждения.

Из наших больных 18 лечилось в стационаре, 10 — амбулаторно. Побочные действия были настолько незначительны, что даже в группе амбулаторных больных удавалось повысить дозы до максимальных. Побочные эффекты выражались в следующем: слабость в ногах у 5 человек; легкое головокружение у 4 человек, сонливость у 3, чувство усталости у 1, смазанная речь у 1, учащенное мочеиспускание у 1, ухудшение слуха у 1-й больной с отосклерозом.

Серьезных осложнений не было.

Таким образом, по нашим наблюдениям, инсидон является эффективным препаратом при лечении тревожно-депрессивных синдромов эндогенной депрессии, особенно на первом этапе, когда он достаточно быстро купирует тревогу и улучшает сон. В дальнейшем же в большинстве случаев требуется добавление более сильного антидепрессанта (например, мелипрамина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kielholz P. — Med. Welt, 1967, 10, s. 537
2. Del Mastro — Bulletino Chimico-Farmaceutico, 1963, 102, 85—87
3. Vercel R., Arrou-Vignod J. Ann. méd-psychol, 1964, 1, 4, 638—644

4. Kristof F. E., Macpherson A. S., Brown M. — The Amer. Journ. of Psych. vol. 118, 12, 1962, 1134—1135
 5. Angst J. — Nervenarzt, 1963, 2, 76—80
 6. Racamier P. C. — La Presse Med. 1962, 70, 54, 2645
 7. Reiter P. — Schweiz. Arch. Neurol-Psychiat. 1965, 96, 1, 109—112
 8. Tietzen A. — Med. Welt 1966, 23, 66, 1299—1301
 9. Волкова Р. П. Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1969, 2, 279—283
 10. Cwynar St. et al. — Neurologia, Neurochirurgia, Psychiatria Polska 1964, XIV, N 4, 671—675
 11. Splitter S. — Psychosomatic, s. 4, 283—289, 1963.
 12. Azima, Silver, Arthurs. — Amer. Journ. of Psychiat., 119, 465—466, 1962
 13. Kiloh L. G., Roy Y. R., Garney — Journ. of Neuropsychiatry, 5, 1, 18—20, 1963
 14. Angst J., Brandenberger H., Herrmann B. — Psychopharmacologia, 11, 2, 174, 1967
 15. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л., В кн. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, 143
-

Отдел сосудистой
и отделение форм
водитель проф. Т.
тельского психоне

Исследовате
судистых забол
постинсультных
тельное прогно
знания после
тонуса, наличи
Н. К. Богол
всех этих фак
симптоадрина
новления функ
мозгового кро
нарушить ком
психическому
формы и степ
тельно сказыв
ных [2, 3, 4, 5
ших динамики
отметить, что
с общим пода
мозга (затяну
шиза, снижен
сенсорной им
жение психи
непосредстве

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛИПРАМИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПСИХИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

Т. Я. Хвиливицкий, В. Т. Анфиногенов

Отдел сосудистой патологии мозга (руководитель — проф. Г. З. Левин) и отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель проф. Т. Я. Хвиливицкий) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Исследователи, занимающиеся изучением и лечением сосудистых заболеваний головного мозга, особенно различных постинсультных состояний, обращают внимание на отрицательное прогностическое значение длительного нарушения сознания после инсульта, задержки восстановления мышечного тонуса, наличия одновременного нарушения чувствительности.

Н. К. Боголепов [1], подчеркивая неблагоприятное влияние всех этих факторов, указывает также, что недостаточность симпатoadреналовой системы снижает возможности восстановления функций у больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, а отрицательные эмоции могут нарушить компенсацию. Большое значение придают авторы психическому состоянию больных, указывая, что различные формы и степени снижения психической активности отрицательно сказываются на процессах восстановления у этих больных [2, 3, 4, 5]. Подытоживая взгляды исследователей, изучавших динамику восстановления у сосудистых больных, следует отметить, что неблагоприятные влияния могут быть связаны с общим подавлением (торможением) деятельности головного мозга (затянувшиеся коматозные состояния, состояниями диашиза, снижением или отсутствием проприоцептивной и иной сенсорной импульсации). Здесь же следует заметить, что снижение психической активности может представлять собой непосредственное выражение изменения функционального

состояния мозга и его биохимических систем, а следовательно, и репаративных возможностей. Однако на определенном этапе регресса болезненных церебральных изменений снижение психической активности может являться вторичным результатом психической переработки больным своего болезненного состояния, неблагоприятной оценки перспектив на выздоровление, возвращение к жизни и т. п. При этом указанные вторичные явления могут тормозить активность больного, задерживать его включение в восстановительную работу, словом, также неблагоприятно сказываться на процессе выздоровления.

Имея в виду эти данные и соображения, мы и решили предпринять попытку использовать для лечения постинсультных больных современные психотропные средства, широко применяемые в психиатрической клинике. Наш выбор больных определялся указаниями на то, что нередко восстановление именно больных, перенесших инсульт, встречает затруднения, которые зависят иногда не столько от глубины и обширности очага поражения, сколько связаны, очевидно, с сопровождающими постинсультный период психическими изменениями.

Выбирая лечебные средства из обширного арсенала нейропсихотропных препаратов, мы решили, что наилучшими из них могут оказаться фармакологические вещества из группы энергизаторов или тимолептиков, так как они обладают многообразным действием: такое средство как имипрамин (мы применяли венгерский препарат мелипрамин) представляет собой производное иминодибензила и широко используется для лечения различных депрессивных состояний. В основе его действия, как полагают [6], лежит сенсibilизация адренергических синапсов. Вместе с тем имипрамин обнаруживает и некоторые непосредственные трофотропные эффекты, активируя обмен.

Клинически мелипрамин хорошо изучен как наиболее активное из существующих антидепрессивных средств и не обладает сколько-нибудь опасными побочными эффектами. В частности, мелипрамин мало влияет на артериальное давление, вызывая иногда лишь тахикардию.

Ознакомление с литературой позволило обнаружить немало работ, посвященных применению мелипрамина больным со старческими и сосудистыми психозами, в том числе и у мариантических больных [7]. Интересно заметить, что авторы не только получили выраженный антидепрессивный, активирующий эффект, но наблюдали и уменьшение псевдобульбарной симптоматики, а также благоприятное влияние на трофику, сказавшееся в заживлении больших пролежней.

Румынские авторы [8], лечившие 10 больных, также описывают благоприятное влияние тофранила (мелипрамина) на больных, перенесших энцефалит. Другая группа исследова-

телей из Румынии [9] применяла тофранил 9 сосудистым больным с афазиями и депрессивными состояниями, которых лечили в течение 3 недель. Отмечено повышение активности, уменьшение депрессивности, а также восстановление речевых функций, более выраженное в отношении письма под диктовку и повторения слов и менее отчетливое улучшение спонтанной речи.

Повышение активности, стимуляцию нарушенных у стариков физиологических функций, смягчение депрессивных явлений обнаружили у 8 из 20 больных — бельгийские авторы [10].

Автор тофранила Р. Кун [11] подчеркивает, что «прекрасный» лечебный эффект тофранила наблюдался при общем и церебральном атеросклерозе. Условием получения благоприятных результатов является большая длительность лечения (до 6 месяцев) и правильно подобранные дозы. Сам Кун и все авторы, работы которых мы цитировали, подчеркивают, что тофранил должен применяться пожилыми людьми, вследствие их повышенной чувствительности, в малых дозах: 10—25—75 мг в сутки.

Опираясь на все эти данные, мы отобрали для лечения 30 больных, из которых 21 человек поступил в клинику сосудистой патологии мозга по поводу острого нарушения мозгового кровообращения, а 9 больных — в связи с остаточными явлениями после инсульта. Ишемические очаги размягчения имели 25 больных, кровоизлияния были диагностированы у 5 больных (у 2-х в вещество мозга и у 3-х — субарахноидально). Поражения, связанные с нарушениями кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии, имели место у 12 больных, правой средней мозговой артерии — у 9 больных, стволовые нарушения, связанные с бассейном преимущественно вертебро-базиллярной системы были обнаружены у 5 человек, двусторонние полушарные очаги установлены у 4 человек.

Гипертоническая болезнь с атеросклерозом была диагностирована у 22 человек, атеросклероз — у 7 больных, у одной больной имело место сочетание гипертонической болезни с аневризмой левой задней соединительной артерии. По возрасту больные распределялись следующим образом: от 40 до 50 лет — 2; от 51 до 60 лет — 10; от 61 до 70 — 13; от 71 до 80 лет — 4 и свыше 80 лет — 1 больной.

Характеризуя состояние больных, мы выделяли ведущий психопатологический синдром, например, среди подвергнутых лечению синдром амнестической деменции наблюдался у 9 больных, лакунарной — у 6 больных, у 14 больных мы констатировали амнестический синдром. У последней группы больных имели место расстройства примечания, ориентировки во времени, нарушения памяти на события главным образом

ближайшего прошлого без отчетливой границы. Все эти амнестические расстройства не сопровождались выраженными дефектами суждений и всегда имели место на фоне отчетливых нарушений активности чаще в форме глубоких апатических состояний. Они ближе всего по картине к синдрому «расстройства способности запоминания и нарушения памяти на события недавнего времени», по Р. Я. Голант [12]. Такие явления мы не сочли возможным рассматривать в рамках амнестической деменции тем более, что они оказались в существенной мере курабильными.

У подавляющего большинства больных амнестические нарушения сочетались со снижением общей психомоторной активности в форме апатии (9 больных) или астении (18 больных).

Состояние апатии констатировалось тогда, когда больной был пассивен, не обнаруживал ни к чему интереса, в том числе и к своему здоровью, лечебным процедурам, когда он не выражал никаких желаний, не обращался с просьбами, когда его спонтанная речевая активность (при отсутствии афатических явлений) была низкой или вовсе отсутствовала; когда он лежал в постели, подолгу самостоятельно не меняя позы. Однако в ответ на обращенную к нему речь больной достаточно живо и адекватно реагировал мимически и вербально, хорошо понимая обращенный к нему вопрос или предложение, чтобы можно было отличить его состояние от оглушения. Однако такие больные обнаруживают, помимо апатии, достаточно отчетливо выраженную истощаемость.

Собственно астенические состояния характеризуются выступающей на первый план истощаемостью при отсутствии столь резко выраженной аспонтанности (отсутствие побуждений), свойственной апатическим больным. Одним из признаков, помогающих отличить астению от оглушения, является эмоциональная лабильность, как на это правильно указывал Е. С. Авербух [13].

Наблюдая больных спустя несколько недель после инсульта, можно заметить, что у некоторых из них на фоне астении развивается неуверенность, которая обнаруживает себя как бы локально, т. к. касается опасений, связанных с необходимостью использовать свои паретичные конечности. Особенно отчетливо это проявляется в опасениях ходить. Такие больные несмотря на настойчивые рекомендации врача либо вовсе уклоняются от попытки сесть или, особенно, встать на ноги, либо, сделав несколько шагов, с плачем требуют вернуть их в кровать, утверждая, что они ходить не могут: «кружится голова», «нога подворачивается», «сил не хватает» и т. п. Описанное поведение больных не находит себе объективных оснований в неврологической симптоматике. Лишь некоторые

из больных, и
рили о том, что
сенний, но тем не
Таким образом
всего именоват
ных. Следует от
явления обычно
Итак, мы
рактизирующие
Возраст, локал
хопатологическ
сти (апатия), е
казателей» опр
женный — 3, с
женности — 2.
В оценку балл
двигательных
Тяжесть психо
раженности а
главными оце
сти были апа
ляется более
болезненного
чения с исхо
систематическ
вался пульс, з
валась также
чаи неопрятн
эффектов бо
лей, головок
запоров.

Сравните

(ср)	
Средний возраст	63
Контрольная группа	63
Опытная группа	60

из больных, и то после того как их оставляли в покое, говорили о том, что они понимают необоснованность своих опасений, но тем не менее преодолеть их не могут.

Таким образом, эти состояния, очевидно, правильно скорее всего именовать фобическими, они наблюдались у 11 больных. Следует отметить, что на фоне выраженной апатии такие явления обычно не встречались.

Итак, мы имели следующие клинические показатели, характеризующие исходное состояние больных и его динамику. Возраст, локализацию очага, неврологический синдром, психопатологический синдром, состояние психомоторной активности (апатия), ее резервы (астения). Выраженность этих «показателей» определялась по 4-балльной системе: резко выраженный — 3, слабовыраженные — 1, средняя степень выраженности — 2. Отсутствие симптома обозначалось через «0». В оценку баллами включалась только степень выраженности двигательных нарушений и изменение рефлексорной сферы. Тяжесть психопатологического синдрома оценивалась по выраженности амнестических и интеллектуальных нарушений, главными оцениваемыми признаками психомоторной активности были апатия и астения. Такая система обозначений является более объективной, она позволяет оценивать движение болезненного процесса во времени и сопоставлять эффект лечения с исходной тяжестью болезненного состояния. Также систематически измерялось артериальное давление, сосчитывался пульс, записывалась электрокардиограмма. Регистрировалась также коагулограмма (дважды). Фиксировались случаи неопрятности мочей. В целях установления побочных эффектов больные опрашивались относительно головных болей, головокружений, тошноты, сухости во рту, потливости, запоров.

Таблица 1

Сравнительная характеристика контрольной и опытной групп
(средние величины изменений клинических показателей)

	Средний возраст	Количество		Оценка выраженности неврологических симптомов (средний балл)	Оценка выраженности психической активности (средний балл)	Оценка выраженности психопатологических симптомов (средний балл)	Характер процесса	
		мужчин	женщин				геморрагический	ишемический
Контрольная группа	63,4	5	5	2,3	2,2	2,1	2	8
Опытная группа	60,0	4	6	2,3	2,3	2,5	2	8

Таблица 2

Клиническая симптоматика, выраженная в баллах	Интенсивность нарушений в баллах (среднее арифметическое)					
	до лечения			после лечения		
	левая ¹	правая ²	стволовая ³	левая ¹	правая ²	стволовая ³
Неврологическая	2,66	2,1	2,37	1,04	1,35	1,69
Психопатологическая	2,66	2,15	3,0	0,95	1,05	1,5
Общая психомоторная активность	2,25 (+)	2,4 (++)	2,75 (+++)	0,41	1,1	1,43
разница в % к исходной						
	левая ¹	правая ²	стволовая ³	левая ¹	правая ²	стволовая ³
	61	36	28	41,6		
					50	56,0
						61,3

Примечания: ¹ Очаговые нарушения преимущественно в бассейне левой средней мозговой артерии. ² правой ³ вертебрально-базиллярной системы с двусторонней пирамидной симптоматикой.

Помимо указанных клинических наблюдений, у больных регистрировались: мышечная сила по динамометру справа и слева, объем движений, состояние дискриминационной чувствительности циркулем Вебера на внутренней поверхности обеих предплечий; скрытый период, который проходил с момента команды врача до начала выполнения заданного движения здоровой конечностью, скрытый период словесного ответа на простой вопрос, способность к запоминанию трехзначного числа. Эти данные также маркировались по 4-балльной системе.

В целях возможно большей объективности оценки результатов лечения мы отобрали 10 контрольных больных. Все «показатели» этой группы, а также результаты дополнительных исследований (см. табл. 1) в общем совпадали с основной, но эти больные не получали мелипрамина и динамика их симптомов лишь регистрировалась на протяжении 2—3 недель.

Методика лечения заключалась в следующем: мелипрамин назначался больным, ко-

торые в течение активной сосудистой деятельности не получали мелипрамина. В течение 23 бо-...
Полученные результаты в баллах, распределенные по таблице 2.

В таблице 1 не лечившихся мелипрамином, то для сравнения группы, выявляли мелипрамин и подвергали объединяет объективные сравнения леченных мелипрамином.

Средние величины дискриминации скрытый период и скрытый период Промежуток

Мышечная сила в кг
опытная группа +2,9
контрольная группа -0,7

$P < 0,05$

Цифры со значимой разницей (в статистической реакции)

Примечания: 1 Очаговые нарушения преимущественно в бассейне левой средней мозговой артерии.
2 » » » » » правой » » »
3 » » » » » вертебрально-базиллярной системы с двусторонней пирамидной симптоматикой.

Помимо указанных клинических наблюдений, у больных ретривировались: мышечная сила по динамометру справа и слева, объем движений, состоявшие из дискриминационной чувствительности циркулем Вебера на внутренней поверхности предплечий; скрытый период, который проходил с момента начала выполнения заданного движения здоровой конечностью, скрытый период словесного ответа на простой вопрос, способность к запоминанию трехзначного числа. Эти данные также маркировались по 4-балльной системе.

В целях возможности большей объективности оценки результатов лечения мы отобрали 10 контрольных больных. Все «показатели» этой группы, а также результаты дополнительных исследований (см. табл. 1) в общем совпадали с основной, но эти больные не получали мелипрамина и динамика их симптомов лишь регистрировалась на протяжении 2—3 недель.

Методика лечения заключалась в следующем: мелипрамин назначался больным, ко-

Мышечная сила в кг	
Опытная группа	Контр- ная гр
+2,9	-0
$P < 0,05$	

Цифры со
двойной
отверстия

торые в течение первых 2—3 недель после инсульта прошли активную сосудистую терапию и уже нуждались в восстановительных мероприятиях. Однако их осуществление затруднялось теми или иными психическими нарушениями, снижением активности или прямым сопротивлением больных, связанным с опасениями или страхом. Больные получали мелипрамин только внутрь в дозах от 25 до 75 мг в сутки, 25 мг получило 23 больных, 50 мг — 6 человек и 75 мг мы давали лишь одному больному. Обычно суточная доза в 25 мг давалась только утром или делилась на утренний и дневной прием, 50 мг обычно поровну делились на утренний и дневной приемы. Обычно больные ежедневно получали мелипрамин в течение 2—3 недель.

Полученные результаты — клиническая характеристика больных и результаты лечения (средние цифры по группам в баллах, распределенные по локализации) представлены в таблице 2.

В таблице 1 представлена контрольная группа больных, не лечившихся мелипразином. Поскольку у 30 больных сроки лечения мелипразином были от одной недели до восьми недель, то для сравнения с контрольной, т. е. не лечившейся группой, выявилось только 10 таких больных, которые получали мелипрамин 3 недели; именно спустя этот срок обе группы и подверглись повторному обследованию. Таблица 3 объединяет объективные статистически обработанные количественные сравнительные показатели для 10 леченных и 10 не леченных мелипразином больных. Для каждого больного

Таблица 3

Средние величины изменения показателей динамометрии (в кг), дискриминационной чувствительности паретичных конечностей, скрытый период при движении здоровыми конечностями и скрытый период простой ответной речевой реакции. Промежуток между 1 и 2 исследованиями 3 недели.

Мышечная сила в кг		Дискриминационная чувствительность в см		Скрытый период движений в сек		Скрытый период ответа в сек	
опытная группа	контроль- ная группа	опытная группа	контроль- ная группа	опытная группа	контроль- ная группа	опытная группа	контроль- ная группа
+2,9	-0,7	-0,48	+0,08	-0,55	+0,54	-1,29	-0,25
$P < 0,05$		$0,1 > P > 0,05$		$P \approx 0,05$		$P < 0,01$	

Цифры со знаком (+) в опытной группе показывают увеличение мышечной силы (в среднем у 10 больных); со знаком (—) снижение порога дискриминационной чувствительности и уменьшение скрытого периода ответных реакций после лечения.

определялась разница между показателями, взятыми до лечения и после, и достоверность различий этих изменений между основной и контрольной группами определялась с помощью непараметрического критерия Вилкасона*. В таблице 4 приводятся сводные результаты лечения.

Таблица 4

Клинический статус	Степень улучшения								
	полное восстановление и значительное улучшение			улучшение			без эффекта и ухудшение		
	лечившиеся		контроль	лечившиеся		контроль	лечившиеся		контроль
	из 30	из 10	из 10	из 30	из 10	из 10	из 30	из 10	из 10
Неврологический	6	4	0	18	3	4	6	3	6
Психический	13	4	0	17	6	4	0	0	6
Общая психомоторная активность	14	5	0	10	5	3	2	0	7

Примечание: Один больной имел псевдопаралитический синдром с возбуждением, у 3 больных, возможно, было активное торможение психомоторики типа депрессивного ступора; все они исключены из подсчетов.

При обозрении этой таблицы ясно обнаруживается лечебное влияние мелипрамина на наших больных. Этот лечебный эффект мелипрамина сказывается отчетливым сглаживанием или даже почти полным исчезновением неврологической симптоматики у 24 из 30 леченных больных, а также заметным улучшением психического состояния.

Дополнительным подтверждением фактического терапевтического влияния этого тимолептика является то обстоятельство, что в контрольной группе из 10 больных, которым мелипрамин не применялся, улучшение наступило лишь у 4, и никаких явлений улучшения неврологического статуса не было установлено в течение контрольного срока у 6 больных.

В таблице 5 приведены результаты лечебного влияния мелипрамина на больных с различной стороной очага.

К приведенным данным следует добавить, что 8 больных имели различные формы афазии, все они обнаружили улучшение в процессе лечения мелипразином, причем у 4 больных было отмечено значительное улучшение.

* В. Ю. Урбах «Биометрические методы». М., 1964.

Таблица 5

Клинический статус	Степень улучшения								
	полное восстановление и значительное улучшение, локализация очага			улучшение			без эффекта и ухудшение		
	левосторонняя	правосторонняя	стволовая и двусторонняя	левосторонняя	правосторонняя	стволовая	левосторонняя	правосторонняя	стволовая
	(12)	(10)	(8)	(12)	(10)	(8)	(12)	(10)	(8)
Неврологический	5	1	0	7	6	5	0	3	3
Психический	7	2	4	5	8	4	0	0	0
Общая психомоторная активность	9	2	3	2	4	4	0	1	1

У 10 человек было систематическое недержание мочи; оно вовсе прекратилось у 6 и стало эпизодическим — у 4 больных.

У всех обследованных больных стойких побочных явлений не наблюдалось. Так, со стороны сердечно-сосудистой системы умеренная тахикардия была отмечена у 17 человек; колебания артериального давления (разница в пределах 20/10 мм рт. ст.) выявились у 15 больных (у 8 человек тенденция к повышению, у 7 человек — к понижению). Из 18 больных исследовалась ЭКГ в динамике, причем у 16 не отмечалось никаких изменений или же была отмечена положительная динамика. У 2 больных отмечалось временное ухудшение ЭКГ. Эти изменения (колебания, побочные эффекты) быстро исчезали под влиянием симптоматической терапии.

У 11 больных отмечалась сухость во рту.

Колебания составляющих коагулограммы были в пределах нормы.

Влияние мелипрамина на синдромы той или иной тяжести, возникающие при различной локализации очагов, представлено в таблице 2.

Данные, обобщенные в этой таблице, помогают сопоставить неврологические и психопатологические нарушения и выяснить, существуют ли между их регрессом, наступающим под влиянием мелипрамина, какая-либо связь.

Обсуждение результатов

Приведенные выше фактические данные показывают, что мелипрамин является активным лечебным агентом. Даже относительно кратковременное 2—3-недельное применение

этого тимолептика вызывает различные степени улучшения (см. табл. 2 и 4).

Важно при этом подчеркнуть, что улучшение касается не только психического состояния, но вместе с регрессом психических нарушений редуцируются и неврологические симптомы.

Мы действовали на наших больных средством, не влияющим непосредственно на сосудистые нарушения. Вряд ли можно также предположить, что мелипрамин различно действует на ишемические очаги или кровоизлияния. Вместе с тем при анализе лечебных эффектов нельзя было не учесть неоднородность неврологической и психопатологической симптоматики, которая зависела от локализации очага и могла определять различия в реакции на терапию.

Мы не можем здесь сколько-нибудь подробно осветить литературные данные, касающиеся этого вопроса. Достаточно подробные сведения об этом имеются в работе М. С. Лебединского [14].

Из многочисленных высказываний мы хотели бы обратить внимание на то, что с поражением правого полушария связывают «дезавтоматизацию» некоторых психических процессов, нарушение памяти с дезориентировкой, нарушение двигательного компонента психической деятельности, расстройство способности оценить свою болезнь, свое состояние, положение, появление страхов, а также невротических симптомов.

Большую частоту психических нарушений при правополушарных поражениях у больных, перенесших инсульт, на большом материале (300 больных) недавно установила С. В. Бабенкова [15]. Автор считает наиболее типичными для правополушарной локализации нарушения схемы тела, изменения психики и паракинезы.

На нашем материале у больных с очагами, локализованными в правом полушарии, чаще имела место сенсорная, а также различная психическая патология.

Среди психических нарушений мы наблюдали, как это показано в таблице 6, различные мнестические и мнестико-интеллектуальные расстройства, которые, как правило, обнаруживались на фоне апатии или психической слабости и истощаемости (астении). У 11, т. е. у одной трети всех больных основной группы, были зарегистрированы фобические и депрессивно-фобические явления. Обзор таблицы 6 также показывает, что локальная избирательность касается нарушений чувствительности, анозогнозий, которые наблюдаются преимущественно при правополушарных очагах. При этой же локализации несколько чаще встречаются фобические и депрессивно-фобические явления. Эти последние наблюдались

у 4 из 12-ти больных с правосторонними мнестическими расстройствами. В таблицах 6 и 7 явно преобладают фобические и депрессивно-фобические явления у 4 из 8 больных. Интересно отметить, что у 2 больных фобических и депрессивно-фобических явлений не было.

Психопатология и неврологическая симптоматика (количество случаев, при определенной локализации)

Амнестический синдром
Лакунарная деминглизация
Амнестическая афазия
Апатия
Астения
Фобические и депрессивно-фобические явления
Нарушения чувствительности — всего 10 случаев
поверхностной и глубокой и парестезии
Анозогнозии

* В этих графах даны данные по определенной локализации

Данные, приведенные в таблице 6, показывают, что наиболее частыми нарушениями являются мнестические и мнестико-интеллектуальные расстройства, а также фобические и депрессивно-фобические явления. Наиболее резким нарушением является мелипраминная депрессия.

** Результаты исследования структуры некоторых психических, афатических

у 4 из 12-ти больных с левосторонними очагами и у 7 из 10 — с правосторонними. **

Мнестические и мнестико-интеллектуальные нарушения распределяются более или менее равномерно при право- и левополушарных очагах. При двусторонних и стволовых очагах явно преобладает более тяжелая — амнестическая деменция и у 4 из 8 больных наблюдались апатические состояния, которые при односторонних очагах имели место лишь у 2 больных. Интересно отметить, что у этих тяжелых больных фобических и депрессивно-фобических явлений не было обнаружено.

Таблица 6

Психопатологический и неврологический синдромы (количество случаев, встретившихся при определенной локализации)	Количество больных с определенной локализацией поражений		
	левосторонняя (12 больных)	правосторон- ная (10 больных)	стволовая и множест- венная (8 больных)
	1 *	2 *	3 *
Амнестический синдром	6	5	3
Лакунарная деменция	3	3	0
Амнестическая деменция	2	2	5
Апатия	2	2	4
Астения	9	5	4
Фобические и депрессивно- фобические явления	4	7	0
Нарушения чувствительно- сти — всего	7	9	1
поверхностной	4	5	—
глубокой и поверхностной)	3	4	1
Анозогнозии	—	3	—

* В этих графах приведена частота синдромов, встретившихся при определенной локализации очага.

Данные, представленные в таблицах 5 и 2, показывают, что наиболее эффективно лечение мелипрамином при левосторонних очагах. При этих же очагах, как мы видели из таблицы 6, психическая и сенсорная патология (чувствительность) является наименее выраженной. Нарушение чувствительности, а также изменения психомоторной активности, фобические явления при правосторонних очагах были выражены наиболее резко (см. табл. 2 и 6). Соответственно этому применение мелипрамина таким больным оказалось менее эффективным.

** Результаты лечения и детального фармакологического анализа структуры некоторых сложных синдромов (анозогностических, апрактических, афатических) будут представлены в специальной работе.

Эти данные наводят на мысль о том, что определяющую роль в происхождении лечебного влияния мелипрамина на неврологическую симптоматику играет та или иная степень его воздействия на психическую сферу. Действительно, изучение таблицы 2 в известной мере подтверждает это предположение. В этой таблице даны средние арифметические интенсивности симптоматики в баллах для групп больных с различной локализацией очагов. Эти данные, во-первых, снова показывают, что у больных с наименьшей интенсивностью психических нарушений, которая имеет место при левосторонних очагах, достигается наилучший лечебный эффект. Следует при этом отметить, что наиболее отчетливо коррелируют цифры степени неврологического восстановления с цифрами, характеризующими состояние психомоторной активности (для удобства сопоставления соответствующие цифры отмечены знаками «+»). Интенсивность собственно мнестической психопатологии менее отчетливо соотносится с неврологическим эффектом.

Сопоставление степени редукции неврологической, психопатологической симптоматики и состояния психомоторной активности для лево- и правосторонних очагов показывает, что ведущим в динамике восстановления является нарастание психомоторной активности. Именно восстановление психомоторной активности, ее оживление как бы «тянет» за собой весь лечебный процесс устранения неврологических и мнестических нарушений. В этой связи мы обращаем внимание на характер восстановления контрольной группы больных, которые мелипрамином не лечились. У этих 10 больных через 2 недели после начала применения обычных лечебных средств степень восстановления (которую мы выражаем в % к исходной цифре интенсивности) равнялась для неврологической симптоматики 11%, для психопатологической — 12% и для общей психомоторной активности — 11%. Таким образом, в этой группе восстановительный процесс был низким по интенсивности, и шел равномерно касаясь всех сторон симптоматики. Следовательно, здесь, в отличие от опытной группы, не было ведущего компонента процесса восстановления, который бы способствовал всему ходу выздоровления, как это имеет место у больных опытной группы, где таким «лидером» являлась активирующая общая психомоторика.

Возвращаясь к данным таблицы 6, можно сказать, что из симптомов, характеризующих снижение психомоторной активности, наиболее чувствительны в отношении действия мелипрамина состояния астении, которые чаще всего имели место при левосторонних очагах. Апатические явления, а также фобические состояния, которые наблюдались преимущественно при правосторонних очагах, хуже поддаются лечению мели-

прамином. Возм
эффект мелипра
нительно небо
больных. Их бо
чаще включающ
явления, очевид
ния и может бы
сантами широко
Эти наблюде

интерес для изу
кализации и соо
личностной пато
патологической
подчеркнуть пра
Она заключается
хомоторной акти
перенесших инс
мелипрамина. У
чая апатические
самым облегчае
а может быть,
вению.

Неоднородны
прамином больн
требуют объясн
Н. К. Боголепов
становление нар
шается при одно
ности. Задержи
психические нар
об этом пишет,
при правополуш
ностях правопол
объяснение худ
кой локализации
лишь те левост
ние, которые с
случаях мы это
с тем, что сам
влиянием мели
что восстановле
роприятий, мож
влиянием целе
мощного анале
гать, что в эти
циональных си
нежели те, ко
9 Зак. 448

прамином. Возможно, однако, что относительно более слабый эффект мелипрамина при правосторонних очагах связан с относительно небольшим (2—3 недели) сроком лечения этих больных. Их более тяжелая и полиморфная симптоматика, чаще включающая депрессивные и депрессивно-фобические явления, очевидно, требует интенсивного и длительного лечения и может быть не мелипрамином, а другими антидепрессантами широкого спектра действия типа амитриптилина.

Эти наблюдения представляют известный теоретический интерес для изучения вопроса о значении роли очага, его локализации и соотношения с общемозговыми нарушениями и личностной патологией в происхождении той или иной психопатологической симптоматики. Однако здесь мы хотели бы подчеркнуть практическую значимость приведенных данных. Она заключается в том, что признаки снижения общей психомоторной активности, особенно затянувшейся у больных, перенесших инсульт, являются показаниями к применению мелипрамина. Устраняя эти астенические состояния, смягчая апатические явления, активируя психомоторику, мы тем самым облегчаем компенсацию неврологических дефектов, а может быть, и непосредственно способствуем их исчезновению.

Неоднородные результаты, полученные при лечении мелипрамином больных с лево- и правополушарными очагами, требуют объяснения. Здесь мы можем исходить из данных Н. К. Боголепова [1], который давно указывал на то, что восстановление нарушенных вследствие инсульта функций ухудшается при одновременном наличии расстройств чувствительности. Задерживают регресс неврологической симптоматики и психические нарушения, но известно, и Н. К. Боголепов также об этом пишет, что указанные нарушения чаще наблюдаются при правополушарных очагах. Таким образом, в этих особенностях правополушарных поражений, очевидно, нужно искать объяснение худшего восстановления и наших больных с такой локализацией очага. Согласно мнению Н. К. Боголепова, лишь те левосторонние поражения дают худшее восстановление, которые сопровождаются афазиями. Однако в наших случаях мы этого не смогли констатировать, очевидно, в связи с тем, что сами афатические явления регрессировали под влиянием мелипрамина. Эти наблюдения указывают на то, что восстановление, в условиях обычных, общих лечебных мероприятий, может отличаться от того, что происходит под влиянием целенаправленной активации с помощью такого мощного аналептика как мелипрамин. Есть основания полагать, что в этих условиях восстановление пораженных функциональных систем, возможно, использует иные механизмы нежели те, которые вступают в действие при спонтанном

регрессе нарушений. Естественно, что это предположение должно быть обосновано большим материалом.

Однако, вернемся к обсуждению причин того, что больные с левополушарными очагами поправляются под влиянием мелипрамина лучше, чем те, которые имеют очаги в правом полушарии. В этой связи уместно прежде всего напомнить об особенностях локализации функций в левом и в правом полушарии. А. Р. Лурия [16] по этому поводу указывает, что например, сенсорные функции в левом полушарии представлены более локально-дифференцированно, чем в правом, где они более диффузны. Благодаря этому нарушение чувствительности справа возникает при локализации повреждения только сенсо-моторных участков левого полушария. Очаг, расположенный вне этой зоны, уже не дает расстройств чувствительности. Ранение же правого полушария даже и вне сенсо-моторной зоны может вызвать нарушение чувствительности на противоположной стороне, но нередко также и на одноименной стороне. Далее А. Р. Лурия пишет, что различная степень функциональной дифференцированности левого (более дифференцированного) и правого полушария *«...сказывается не только на речевых, но и на сенсорных (а возможно, и двигательных) функциях»* (курсив наш). Таким образом, однотипные поражения при повреждениях правого полушария легче могут вызвать более полиморфную и тяжелую симптоматику, распространяющуюся не только контралатерально, но и на одноименную очагу сторону тела. Действительно, на выраженность психопатологических проявлений и их полиморфизм, как следствие повреждений правого полушария, указывает все большее и большее число исследователей. А. С. Шмарьян [17] обратил внимание уже довольно давно на то, что психопатологически можно выделять различные для поражения левого и правого полушария симптомы, причем последние отражают повреждения различных его областей.

Мы уже цитировали М. С. Лебединского, можно сослаться также на Н. М. Вяземского [18], который описал ряд случаев правополушарных опухолей с выраженными психопатологическими нарушениями в форме проявлений протопатической эмоциональности (страх, тревога, тоскливость) ипохондрическими идеями, астенией, апатией, психосенсорными нарушениями.

Из 13 сосудистых больных, описанных В. И. Френкелем [19], 8 были с правосторонними очагами. Один из такого рода подробно описанных больных имел тоску, суицидные намерения, утомляемость, бессонницу, вкус кислого во рту, запоры, т. е. настоящее депрессивное состояние. В. И. Френкель наблюдал у этих больных и навязчивости. Здесь важно также

отметить, что
жениях, под
возникновени
Среди мн
тор, мы нахо
А. С. Шмар
для появле
трудно замет
А. С. Шмар
рые мы набл
правополуша
ских проявле
Имея в
большая ку
может завис
сто несколь
торной акти
видели, явл
Вместе с тем
симптомати
повышение
ние кожны
жается в т
характеризу
правосторон
ности восста
не только с
конечностях
вом полуш
ниями, очен
левого полу
По-видим
компенсиру
полушарны
Заключая
ческих резу
низма вли
с последст
ные и наш
пользовани
больных дв
которую де
скими пора
а именно,
ную эмоцио
видно, что
зывает име

9*

отметить, что А. С. Шмарьян [17], говоря о корковых поражениях, подчеркивает «исключительную роль ствола в их возникновении».

Среди многочисленных синдромов, которые выделяет автор, мы находим и витально-астенический. Эти состояния, по А. С. Шмарьяну, весьма часто служат благоприятным фоном для появления навязчивости и насильственных явлений. Не трудно заметить близость «витально-астенического» синдрома А. С. Шмарьяна к тем психопатологическим картинам, которые мы наблюдали в развернутом виде главным образом при правополушарных поражениях в форме депрессивно-фобических проявлений на астеническом фоне.

Имея в виду изложенные данные, можно полагать, что большая курабильность больных с левосторонними очагами может зависеть от того, что при этой локализации имеет место несколько менее выраженное снижение общей психомоторной активности (см. табл. 2). А эта последняя, как мы видели, является «лидером» восстановительного процесса. Вместе с тем по балльной оценке собственно неврологическая симптоматика (двигательные и чувствительные расстройства, повышение сухожильных патологических рефлексов, понижение кожных рефлексов) левосторонних поражений выражается в таблице 2 большей цифрой — 2,66, средний балл, характеризующий тяжесть неврологических симптомов при правосторонних очагах — 2,1. Но, вероятно, худшие возможности восстановления при правополушарных очагах связаны не только с тяжестью неврологических нарушений в левых конечностях. Некоторые данные показывают, что очаги в правом полушарии, сопровождающиеся психическими нарушениями, очевидно, в большей степени поражают и функцию левого полушария, чем наоборот.

По-видимому, это препятствует полному использованию компенсирующей деятельности левого полушария при правополушарных очагах.

Заключая обсуждение причин неоднородности терапевтических результатов, мы должны коснуться интимного механизма влияния тимолептика — мелипрамина на больных с последствиями инсультов. Опираясь на литературные данные и наш опыт, можно высказать предположение, что использованное лекарственное средство, вероятно, действует на больных двояким образом. Главной и первичной областью, на которую действует мелипрамин и у этих больных с органическими поражениями цнс, является, очевидно, мозговой ствол, а именно, те его области, которые обеспечивают элементарную эмоциональность, а также поддерживают тонус коры. Очевидно, что первоочередное устранение витальной астении указывает именно на это. Действие мелипрамина на восходящую

активирующую систему ретикулярной формации, очевидно, способствует устранению перифокального торможения и мобилизации нейро-физиологических механизмов компенсации. Поэтому то, как мы думаем, восстановление психомоторной активности и лидирует в картине регресса, предшествуя устранению собственно неврологических симптомов.

Нельзя также недооценивать и опосредствованного влияния мелипрамина на больных «через психический фактор». Эта сторона или форма его действия выражается в том, что у больных появляется чувство бодрости, укрепляется уверенность в своих силах, в возможность выздоровления, формируется активная готовность выполнять рекомендации врача и деятельно, инициативно участвовать в мероприятиях по ре-адаптации. Естественно, что эти благоприятные изменения психической деятельности, первичным источником которых является перестройка эмоциональности, вызванная мелипрамином, обеспечивают дальнейшее преодоление болезненных явлений.

На этом этапе больной перестает быть пассивным объектом врачебного воздействия, но выступает как сознательная личность, активно включающаяся в борьбу за восстановление своего здоровья.

Результаты проделанного исследования могут быть резюмированы в следующих выводах, которые должны рассматриваться как предварительные.

1. Психические нарушения в форме апатии, астении, фобических явлений осложняют течение постинсультных состояний и замедляют восстановление таких больных.

2. Применение мелипрамина больным, обнаруживающим в подостром периоде после инсульта психические нарушения в форме апатии, астении и фобических состояний, является показанным и в адекватных дозах безопасным.

3. Мелипрамин может применяться постинсультным больным, как правило, в малых дозах, т. е. от 25—50 мг в сутки. Лечение мелипрамином должно продолжаться не менее 4—6 недель (в тяжелых случаях).

4. Устранение или смягчение неврологической симптоматики связано в существенной мере с оживлением общей психомоторной активности, вызываемой мелипрамином.

5. Результаты лечения мелипрамином сказываются быстрее и бывают более полноценными при очагах в левом полушарии (в том числе и в случаях с афазиями), дающих менее выраженные психические нарушения.

6. Лечение мелипрамином, освобождая постинсультных больных от апатии, неуверенности, фобических переживаний, стимулируя активность, позволяет наиболее полно использо-

вать их лич
по восстанов
7. Мелип
держание мо
8. Приме
тропной ак
патогенетиче
яснение роли
значение обл
дений и офо
дромов (ана

1. Боголеп
2. Голант
3. Голант Д
4. Рахальс
5. Банщик
6. Лапин И
7. Darden
8. Ionescu
9. Solomon
10. Bobon J
11. Kuhn R.
12. Голант
13. Авербу
14. Лебеди
15. Бабенк
16. Лурия
17. Шмарь
18. Вязем
19. Френк

вать их личную инициативу при включении в мероприятия по восстановительной терапии и реадaptации.

7. Мелипрамин показан как средство, устраняющее недержание мочи.

8. Применение препаратов с направленной нейрорпсихотропной активностью может быть использовано для изучения патогенетической структуры неврологических синдромов: выяснение роли патологии аффективности, волевой активности, значение общемозговых и локальных нарушений в происхождении и оформлении элементарных и особенно сложных синдромов (аназогностических, психосенсорных, апрактических).

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепов Н. К. — В кн. Руководство по неврологии, т. IV, стр. 7
2. Голант Д. Б. — В кн. Психические нарушения при атеросклерозе сосудов головного мозга. М., 1960, стр. 263
3. Голант Д. Б. — В кн. Клиника, патогенез и лечение сосудистых заболеваний и психозов позднего возраста. М., 1961, стр. 83
4. Рахальский Ю. Я. — Психические нарушения при атеросклерозе головного мозга. Автореферат докторской диссертации, М., 1964
5. Баншиков В. М. — Атеросклероз сосудов мозга с психическими нарушениями. М., 1967, стр. 295
6. Лапин И. П. — В кн. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, стр. 34
7. Dardenne P., Maviel A., Solvador M. — Rev. franc. Geront., 1962, des. 433—451
8. Ionescu I., Draghici L., Sorin V. — Neurologia (Bucurest), 1962, 1, 23—35
9. Solomonovici A. M., Fradis A., Mihălescu Z., Sevastopol N. — Stud. Cerebr. N 1962, 2, 257
10. Bobon J., Collard J., Demaret A. — Acta neurol. 1965, N 5, 138
11. Kuhn R. — Schweiz. med. Wschr., 1964, 94, 17
12. Голант Р. Я. — О расстройствах памяти. 1935
13. Авербух Е. С. — Психика и гипертоническая болезнь. «Медицина», 1965, стр. 175
14. Лебединский М. С. — В книге: Проблемы современной психиатрии. М. 1948, стр. 85
15. Бабенкова С. В. — Журн. психиатрии и невропатологии им. Корсакова, 1963, 4, 1153
16. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека, 1962, стр. 431.
17. Шмарьян А. С. — Мозговая патология и психиатрия, т. I. «Медицина», 1949, стр. 350
18. Вяземский Н. М. — Значение местного поражения головного мозга в клинике и патогенезе психических расстройств. М., 1964
19. Френкель В. И. — В кн. «Нервные и психические нарушения при гипертонической болезни». 1959, стр. 96

ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРАЦИЗИНА ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

С. И. Бейдер

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов) и медико-санитарная часть Ленинградского завода подъемно-транспортного оборудования им. С. М. Кирова (гл. врач — З. П. Чекова)

Проблема боли продолжает занимать важное место в медицинской теории и практике. Особое значение эта проблема приобретает в практической деятельности невропатолога.

Это связано, в частности, с большой частотой болевых синдромов, с которыми обращаются за лечебной помощью многочисленные больные с заболеваниями периферической нервной системы. При этом надо отметить, что эффективность лечения этих больных с болевыми синдромами все еще не велика и поэтому поиски новых, действенных методов терапии являются актуальной задачей.

М. И. Аствацатуров [1], М. Б. Кроль [2], Г. И. Кассиль [3] представляют боль и эмоцию, как психические состояния, родственные между собой. Они утверждают, что на уровне таламической системы боль и эмоция (тоска, тревога) представляют собой единый процесс. М. И. Аствацатуров [1] высказал предположение, что между болью и депрессивной эмоцией нет резкой границы и в своих биологических корнях они представляют близкие состояния. Т. Я. Хвиливицкий [4], специально изучавший расстройства чувствительности при эндогенной депрессии, говорит об единой локальной основе витальной тоски при эндогенной депрессии, а также установленных им нарушений чувствительности.

Е. Л. Щелкунов [5] установил фармакологическую близость классического антидепрессанта тофранила и хлорацизина. Это позволило ему рекомендовать хлорацизин для психиатрической практики как антидепрессант. В последующем

А. А. Бажин и Ю. Л. Нуллер [6] в условиях психиатрической клиники показали эффективность хлорацизина при лечении некоторых депрессивных состояний.

Исходя из этих данных, Т. Я. Хвиливицкий предложил исследовать возможность использования антидепрессанта хлорацизина для лечения болевых синдромов у больных с пояснично-крестцовыми радикулитами.

Проведенное Л. Р. Капланом [7] лечение хлорацизином 15 больных, из которых у 14 наступило прекращение болей, подтвердило правильность этого предложения.

Целью нашей работы являлось исследование анальгетического эффекта хлорацизина в неврологической клинике с применением контрольных методик.

Клиническое испытание хлорацизина проводилось в медико-санитарной части завода подъемно-транспортного оборудования. В течение года наблюдалась группа неотобранных больных в количестве 50 человек, обращавшихся за помощью к невропатологу. Среди них было 9 женщин и 41 мужчина. Возраст больных колебался от 35 до 63 лет, преимущественно 40—45 лет. В прошлом эти больные лечились различными методами, применявшимися в неврологической практике. Ниже приводятся сведения о давности и количестве заболеваний.

До 1 года	13 больных
» 3 лет	14 »
» 5 лет	9 »
» 10 лет и выше	14 »

По характеру труда больные разделены на 3 группы:

- I — работники умственного труда — 6 человек;
- II — работники тяжелого физического труда — 10 человек;
- III — работники с умеренным применением физического труда (квалифицированные рабочие) — 34 человека.

Болевой синдром в поясничном отделе позвоночника отмечался во всех группах. Распределение больных по диагнозам представлено ниже.

Спондилез поясничного отдела	15
Хронический пояснично-крестцовый радикулит	22
Люмбаго, миозит поясничных мышц	13

Обычно наибольшая частота рецидивов наблюдается у больных с пояснично-крестцовым радикулитом. Они обращаются к врачу по 2—3 раза в год. Нетрудоспособность их каждый раз достигает 3—4 недель. Больные жаловались на боли и затруднения движений в поясничной области и в нижних конечностях. Эти боли большей частью носили непрерывный характер и отличались лишь по интенсивности. Иногда они были настолько сильны, что больные не могли сидеть, поворачиваться на кушетке, раздеваться при осмотре врача.

У больных с пояснично-крестцовым радикулитом выявлялись ограничения движений в поясничной области, рефлекторное искривление позвоночника (сколиоз), паравертебральная болезненность, симптомы натяжения нервов (Нери, Дежерина, Лесега, Бехтерева, Вассермана), симптом посадки; наличие болевых точек (Валле, Гара), снижение или утрата ахиллового рефлекса, атония или атрофия мышц на нижних конечностях нарушение чувствительности на уровне $S_1 - S_5$. Перечисленная неврологическая картина наблюдалась у больных в той или иной последовательности.

При спондилозах поясничного отдела позвоночника на рентгенограмме наблюдались костные изменения пояснично-крестцового отдела; корешковые же боли носили вторичный характер (вторичный пояснично-крестцовый радикулит). В целом же объективная симптоматика и клиника не отличались от наблюдений при пояснично-крестцовых радикулитах.

При люмбаго и миозите поясничных мышц основным симптомом являлась резкая болезненность в поясничной области, связанная с физическим перенапряжением. Из 50 больных, лечившихся хлорацизином, 27 человек были освобождены от работы, остальные 23 человека продолжали работать. До лечения хлорацизином ранее применялись инъекции витаминов группы «В», реопирин, анальгина, випразиды; раздражающая терапия (натираия), обезболивающие средства, в том числе новокаиновые блокады; физиотерапия.

При переходе на лечение хлорацизином все предшествующие назначения были отменены. Хлорацизин назначался в дозах от 45 до 60 мг в сутки, чаще всего в 4 приема после еды. Длительность терапии 7—10 дней.

При достижении положительного эффекта больные, ранее освобожденные, выписывались на работу. Если же терапия

Таблица 1

Результаты терапии хлорацизином

Диагноз	Выздоровление	Улучшение	Без эффекта	Количество случаев
Спондилоз поясничного отдела	4	6	5	15
Пояснично-крестцовый радикулит	18	2	2	22
Люмбаго, миозит поясничных мышц	5	4	4	13
Итого	27	12	11	50

хлорацизином не давала эффекта в течение 10 дней, то он отменялся, и применялось обычное лечение.

Как показывает таблица I, 27 больных (54%), лечившихся хлорацизином, выздоровели, у 12 больных (24%) отмечено значительное улучшение и 11 — (22%) лечились без эффекта.

Наибольшее количество случаев выздоровления наблюдалось у лиц, страдавших пояснично-крестцовым радикулитом. Уменьшение болей при лечении хлорацизином начиналось чаще всего с 3—4-го дня. Изменялся характер и интенсивность самой боли (она становилась тупее), урежалась частота приступов болей. Обычно на 6-й день больные говорили об улучшении самочувствия — увеличивался объем движений в поясничном отделе позвоночника, повышалось настроение. На 8—10-й день боли прекращались полностью.

Сказанное можно проиллюстрировать приведенной ниже историей болезни.

Больной А., 45 лет. Токарь, страдает хроническим пояснично-крестцовым радикулитом в течение 10 лет. Обострения радикулита наблюдаются по 2—3 раза ежегодно. Длительность рецидива при обычном лечении 3—4 недели. Дважды находился в стационаре, 3 раза применялось санаторное лечение. Жалуется на боли и ограничение движений из-за них в пояснице, боли по задней поверхности правой ноги.

При осмотре — входит в кабинет в вынужденном положении, с трудом раздевается и одевается, выраженный мышечный левосторонний сколиоз, резкое усиление болей при наклонах вперед и назад. Симптомы натяжения нервов — Нери, Ласега, симптом посадки — положительные. Снижен правый ахиллов рефлекс, болевые точки Валле на правой ноге положительные. Понижение болевой чувствительности на уровне $S_1—S_3$. Гипотония мышц правой голени.

Больному назначен хлорацизин в дозе 0,015 4 раза в день. На 3-й день отмечалось уменьшение интенсивности боли, увеличен объем движений в поясничной области. На 6-й день наблюдалось дальнейшее снижение боли, улучшилось настроение. На 9-й день больной чувствует себя трудоспособным. Исчез мышечный сколиоз, симптомы натяжения нервов отрицательны, объем движений в поясничном отделе без ограничений, исследование болевых точек без алгической реакции. Следует отметить, что понижение болевой чувствительности, гипотония мышц, снижение ахиллового рефлекса — оставались без изменения. На 11-й день после начала заболевания больной выписан на работу.

Особый интерес представляет то, что неврологическая картина радикулита — выпадение ахиллового рефлекса, гипестезия корешкового характера, атрофия или атония мышц бедра и голени — при применении хлорацизина существенно не меняется, хотя больные перестают испытывать боль. Исчезновение алгического синдрома подтверждалось отсутствием симптомов натяжения нервов и болевых точек.

В целях большей объективности мы прибегли к оценке ведущей симптоматики наших больных. Для этого суммарно оценивалась тяжесть компонентов болевого синдрома в бал-

лах. Каждый из признаков — субъективное переживание боли, болевые симптомы, симптомы выпадения оценивались 1 баллом при его слабой выраженности, 3 баллами — при сильной и двумя — при средней степени выраженности. Затем баллы, характеризующие выраженность признаков, суммировались и общая их сумма выражала тяжесть болевого синдрома.

Ниже приводятся результаты лечения хлорацизинном в зависимости от тяжести симптоматики. Нетрудно убедиться, что наилучшие результаты были получены у больных с относительно меньшей выраженностью симптоматики, худшие — у наиболее тяжелых больных.

Из числа больных, успешно лечившихся хлорацизинном, у 2 больных тяжесть болевого синдрома оценивалась в 7 баллов, у 20 — в 5 баллов и у 17 человек — в 4 балла.

У больных, отрицательно реагировавших на терапию, тяжесть болевого синдрома у 7 человек равнялась 7 баллам, у трех — 5 баллам и у одного — 4 баллам.

Можно было предполагать, что у больных, плохо реагировавших на хлорацизин, имеется какой-то постоянный органический источник ирритации, например заболевание дисков. Это предположение лишь у 3 больных было подтверждено рентгенологическим исследованием в стационаре.

При применении хлорацизина больные испытывали ряд побочных эффектов — сухость во рту, легкое головокружение, нарушение аккомодации. Эти явления протекали легко и кратковременно и не снижали терапевтической ценности препарата.

В качестве контроля терапевтического действия хлорацизина мы применили плацебо. С этой целью были отобраны 12 больных, страдающих хроническим пояснично-крестцовым радикулитом с давностью заболевания от 3 до 7 лет. Эти больные получали плацебо (таблетки, внешне не отличимые

Таблица 2

Эффективность плацебо				
Диагноз	Количество больных	Выздоровление	Улучшение	Без эффекта
Пояснично-крестцовый радикулит	8	1	2	5
Спондилит поясничного отдела	3	—	—	3
Люмбаго	1	—	1	—
Итого	12	1	3	8

от хлорацизина), содержащие только соду и сахар. Назначение этих таблеток в течение 10 дней дало результаты, представленные в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, положительный плацебо-эффект при указанных заболеваниях имел место, но этот эффект наблюдался значительно реже (у 4 из 12 больных) по сравнению с результатами применения собственно лечебного агента — хлорацизина (у 39 больных из 50 был получен положительный эффект).

Необходимо отметить, что у больных, лечавшихся хлорацизином, средняя продолжительность нетрудоспособности в два раза меньше, чем у лечившихся обычными способами.

Выводы

1. Хлорацизин обладает выраженным анальгетическим действием при болевом синдроме у больных с обострениями пояснично-крестцового радикулита.

2. Оптимальная доза препарата составляет 45—60 мг в сутки при длительности лечения в 7—10 дней.

3. Побочные эффекты хлорацизина выражены незначительно и легко переносятся.

4. Антиалгическое действие хлорацизина, обладающего также антидепрессивными свойствами, может служить косвенным подтверждением гипотезы о биологической близости физической и психической боли — депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аствацатуров М. И. — Современные неврологические данные о сущности эмоций. Труды ВМА С. М. Кирова, т. 20, Л., 1939
2. Кроть М. Б. — Основные невропатологические синдромы, I издание М., 1936
3. Кассиль Г. Н. — Боль и обезболивание М., 1958
4. Хвиливицкий Т. Я. — 10-я научная сессия Украинского психоневрологического института. Тезисы докладов. Харьков, 1941, с. 59—60
5. Авербух Е. С. — Депрессивные состояния, Л., 1962
6. Щелкунов Е. Л. — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1963, № 9, стр. 1415
7. Лапин И. П. — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1964, № 2, стр. 1011
8. Бажин А. А. и Нуллер Ю. Л. — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1963, № 10, стр. 1546
9. Каплан Л. Р. — Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Материалы к научной конференции, Л., 1964, стр. 73

ТРАНКВІ

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ и КОРРЕКТОРЫ

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ В ПСИХОНЕВРОЛОГИИ

Т. Я. Х.

Отделение фармакологии
директор — проф. Т. Я. Х.
психоневрологического института
ректор —

Наван или тис
которая и представ
ческих испытаний.

Наш интерес к
лептика не случаен
ние мероприятий
больничной помощи
ролептиками в ус
применения и спе

Такие лекарствен
удовлетворять сле
ными в качестве ф
тации: это должн
ческой» активнос
седативностью, но
но-волевою сферу
ства, применяющ
условиях, не дол
бочных эффектов

Судя по лите
будто удовлетвор
ролептиком, про
к фенотиазину),
содержащих серу
разина — мажепт

* Диметил-9[3-
фонамид.

ОПЫТ ЛЕЧЕБНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НАВАНА В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Т. Я. Хвиливицкий, П. И. Слуцкина

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Х в и л и в и ц к и й) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Наван или тиотиксен* синтезирован фирмой Пфайзер, которая и представила его в наше распоряжение для клинических испытаний.

Наш интерес к изучению лечебного действия этого нейрорептика не случаен: все более и более широкое развертывание мероприятий по реадaptации больных в условиях внебольничной помощи, успешно прошедших курс лечения нейрорептиками в условиях стационара, настоятельно требует применения и специального типа лекарственных средств.

Такие лекарственные средства, по крайней мере, должны удовлетворять следующим требованиям, чтобы стать пригодными в качестве фармакологической основы процесса реадaptации: это должны быть препараты с высокой «антипсихотической» активностью и не только малой психотоморной седативностью, но и способностью активировать эмоционально-волевую сферу. Естественно, что такие психотропные средства, применяющиеся главным образом в амбулаторных условиях, не должны вызывать сколько-нибудь тяжелых побочных эффектов и тем более осложнений.

Судя по литературным данным [1, 2, 3, 4, 5], наван как будто удовлетворяет именно таким требованиям. Будучи нейрорептиком, производным тиоксанта (соединение близкое к фенотиазину), наван вместе с тем отличается от других содержащих серу нейрорептиков, в том числе и от тиопроперазина — мажептила, не только весьма низкой моторной

* Диметил-9[3-(4-метил-1-пиперазинил)-пропилиден]-тиоксантиен-2-сульфонамид.

седативностью, но, по-видимому, истинной способностью к активации. Некоторые больные переживали вызванное наваном повышение активности даже как принудительное побуждение к деятельности [6].

Эта отличительная черта навана, наряду с его высокой общей лечебной и длительно сохраняющейся активностью, позволила с успехом применить препарат для лечения вялотекущих психозов (главным образом, шизофрении) с бедной продуктивной симптоматикой.

Исходя из этих данных, мы предприняли испытание терапевтической эффективности навана, которое было осуществлено в отделении фармакологического исследования и лечения психозов института им. В. М. Бехтерева. В процессе клинического испытания наван получали 46 больных; из них 36 мужчин и 10 женщин. Среди этих больных 34 страдали шизофренией и 12 — аффективными психозами.

ШИЗОФРЕНИЯ

Среди лечившихся больных было 29 мужчин и 5 женщин в возрасте от 18 до 40 лет: до 20 лет — 4 человека, от 21 до 30 лет — 23, и свыше 30 лет — 7 человек.

Преобладали больные с большой давностью заболевания (до 1 года — 1 больной, от 1 года до 5 лет — 21, свыше 5 лет — 12 человек), с неблагоприятным прогрессивным течением, с короткими и неполными терапевтическими ремиссиями.

Главным объектом лечения были больные с апато-абулическим синдромом, которые годами находились в психиатрических стационарах (14 больных). Однако мы лечили и некоторое число больных с другими синдромами (20 больных).

Методика лечения

Наван обычно назначался после того, как предшествующее энергичное и достаточно длительное лечение одним из активных нейролептиков или их сочетанием (трифтазин, лиоген, мажептил, галоперидол, триперидол) не давало эффекта и отменялось. Наван, как правило, назначался по 10 мг 2 раза в сутки (утром и после обеда). Лишь в единичных случаях лечение начиналось с 10 мг в сутки (по 5 мг 2 раза в день).

В последующем дозы навана наращивались в первые 7—8 дней до максимальных. У большинства больных эти дозы колебались в пределах от 25 до 50 мг в сутки, но у некоторых больных мы доводили суточное количество навана до 90 мг.

Длительность
пределах от одн
лечение продол
чились выше дв
В течение 7-
постепенно сни
Для поддержа
тилом в комбина
птизолом). Эта
лась оптимальн
наваном эффект

Хо

Важно отме
нения в психиче
нению с лечени
Так, на первой
ных, причем у
стоянии регистр
улучшение наст
на 3—4-й неде
наступает регр
личение доз, ни
и в дальнейшем
сти, у пяти бо
ния. Вообще ж
зах навана до
принимавших 4
навана (5 боль
Регресс пси
зано выше, воз
с повышения д
тивы, пробужд
ления общител
участие в тру
шизофренией
ляется активн
привязанности
Почти одновр
стройства мы
(бред, галлю
ностью не ис
рестают, таки
Интересно
ние навана. Н
обладает и у

Длительность лечения у 28 из 34 больных колебалась в пределах от одного до двух месяцев; только в двух случаях лечение продолжалось менее двух недель и два больных лечились свыше двух месяцев.

В течение 7—10 последних дней курсового лечения дозы постепенно снижались и затем полностью отменялись.

Для поддерживающего лечения наван замещался мажептилом в комбинации с антидепрессантами (чаще всего с триптизолом). Эта комбинация, по нашим наблюдениям, оказалась оптимальной для сохранения полученного при лечении наваном эффекта.

Ход лечения и его эффективность

Важно отметить, что в процессе лечения наваном изменения в психическом состоянии больных наступали по сравнению с лечением другими нейролептиками очень быстро. Так, на первой неделе улучшение было отмечено у 13 больных, причем у некоторых из них благоприятные сдвиги в состоянии регистрировались уже на 3—4-й день. У 9 больных улучшение наступило на 2-й неделе и только у 7 больных — на 3—4-й неделе. Мы заметили, что если за это время не наступает регресса психотической симптоматики, то ни увеличение доз, ни удлинение сроков лечения не дают эффекта и в дальнейшем. Такое положение мы наблюдали, в частности, у пяти больных, не обнаруживавших никакого улучшения. Вообще же улучшение наступило у 10 больных при дозах навана до 20 мг, у 11, получавших до 30 мг, у 3 больных, принимавших 40 мг в сутки и у 5, получавших 60 и больше мг навана (5 больных не дали эффекта).

Регресс психотической симптоматики, как это было указано выше, возникает быстро и у всех больных он начинается с повышения двигательной активности, с оживления инициативы, пробуждения интереса к окружающему и восстановления общительности. Вскоре появляется желание принимать участие в трудовых процессах. Таким образом, у больных шизофренией как бы «ломается скорлупа» аутизма, появляется активный интерес к миру, восстанавливается чувство привязанности к близким, родным, интерес к своей судьбе. Почти одновременно с этим устраняются формальные расстройства мышления и блекнет продуктивная симптоматика (бред, галлюцинации). Бред и галлюцинации иногда полностью не исчезают, но надежно дезактуализируются и перестают, таким образом, определять поведение больных.

Интересно отметить «психофармакологическое» своеобразие навана. Наряду с мощным активизирующим влиянием, он обладает и успокаивающим действием. Так, в тех случаях,

когда у больных с галлюцинаторно-бредовым синдромом имела выраженная аффективная напряженность, злобность, то в процессе лечения они быстро исчезали.

Судить об эффективности навана при лечении больных с другими синдромами при шизофрении трудно, так как мы располагаем лишь единичными наблюдениями таких больных.

Суммарные данные, характеризующие лечебную эффективность навана при шизофрении, приведены в таблице 1. Принимая во внимание давность заболевания большинства лечившихся больных, следует признать эффективность навана достаточно высокой. Эта таблица также хорошо демонстрирует и специфические особенности навана, как психотропного средства. При рассмотрении таблицы нельзя не заметить относительно высокую эффективность навана у больных с апато-абулическими синдромами.

Таблица 1

Эффективность лечения больных шизофренией наваном по синдромам

Синдромы	Тип ремиссий					
	количество больных	A	B	C	без эффекта	отношение случаев успешной к случаям малоэффективной терапии
Апато-абулический	14	2	10	2	—	12/2
Галлюцинаторно-бредовой	8	—	6	2	—	6/2
Формальные расстройства мышления	4	—	1	2	1	1/3
Фантастически-парафренный	1	—	1	—	—	1/0
Кататонический	2	—	—	1	1	0/2
Ипохондрический	2	—	—	—	2	0/2
Деперсонализационный	2	1	—	—	1	1/1
Фобически-навязчивый	1	—	1	—	—	1/0
Итого	34	3	19	7	5	22/12

Такое преобладание случаев успешного лечения апато-абулических больных по отношению, например, к больным

с параноидно-галлюцинаторно-бредовым синдромом из группы для которых мнимопродуктивным лечением.

Приведем для иллюстрации истории болезни

Больной М., 31 лет. Заболел в возрасте 25 лет. Постепенно нарастающая заторможенность, холодность к близким. Уже спустя 2 года после начала заболевания, целые дни лежал в постели, не занимаясь ничем. Лечился различными препаратами, без каких-либо результатов. В отделение фармакологии им. В. М. Бехтерева поступил по плану. Выступало от шизофрении. Он целыми днями лежал в постели, настойчиво побуждая к движению, не ходил на работу, не общался с близкими, отвечал односложно на вопросы, галлюцинаций и бреда не было. Смесью амитал-натрия.

Принимая во внимание давность заболевания, лечение различными препаратами не давало значен наван. На 29/XI 1956 г. (26/XI, т. е. в день поступления в отделение) больной был оживлен, в трудотерапевтическом отделении 10/XII стал проявлять свою внешность, продуктивно работал. 17/XII в историю болезни по отделению, с диагнозом шизофрения, о «приливек» к труду. Отмечается улучшение. Вместе с семьей (жена осуждена в колонии) не слушалась. В начале 1957 г. (3/XI) в день поступления в отделение, 3/XI, т. е. с 7/11 до 9/11 не улучшилось, как и после лечения.

Приведены для наглядности

с параноидно-галлюцинаторными синдромами явно выделяет наван из группы известных своей активностью нейролептиков, для которых множественные положительные эффекты лечения непродуктивных форм являются не правилом, а исключением.

Приведем для иллюстрации особенностей лечебной динамики историю болезни (№ 1793).

Больной М., 31 года. Инженер. Страдает простой формой шизофрении. Заболел в возрасте 23-х лет. Заболевание развивалось исподволь, медленно. Постепенно больной стал утрачивать интерес к окружающему, тяготиться своей работой, избегал общения с сослуживцами, а затем стал холоден и к близким. Неоднократно лежал в психиатрических больницах. Уже спустя 2 года был переведен на инвалидность и до сих пор, в течение 6 лет, является инвалидом 1-й группы. По словам близких, ничем не занят, целые дни лежит в постели, никаких интересов и желаний не обнаруживает. Лечился в стационарах и амбулаторно шокowym инсулином, а затем различными нейролептиками, но без эффекта. В таком состоянии без каких-либо продуктивных симптомов больной поступил 14/XI 1968 г. в отделение фармакологического исследования и лечения психозов института им. В. М. Бехтерева. В психическом состоянии больного на первый план выступало отсутствие каких бы то ни было интересов и желаний. Он целыми днями лежал в постели, выходил лишь в столовую и то при настойчивом побуждении, не принимал никакого участия в жизни отделения, не ходил на прогулки, не работал в часы трудотерапии. Совершенно не общался с больными. В речевой контакт с врачами вступал неохотно, отвечал односложно на вопросы, сам темы не развивал. Бредовых идей и галлюцинаций не обнаруживал, в том числе и при растормаживании смесью амитал-натрия с кофеином.

Принимая во внимание предшествующее длительное и безуспешное лечение различными нейролептиками, с 18/XI 1968 г. больному был назначен наван. Начальная суточная доза — 20 мг (10 мг утром и 10 мг днем). С 29/XI 1968 г. больной получал по 20 мг утром и днем.

26/XI, т. е. на 9-й день после начала лечения, отмечено некоторое оживление больного: стал меньше лежать в постели, начал участвовать в трудотерапевтических процессах.

10/XII стал значительно подвижнее, оживилась мимика. Следит за своей внешностью. Начал вновь проявлять интерес к судьбе своей жены, продуктивно работал.

17/XII в истории болезни отмечено, что больной оживлен, бодро гуляет по отделению, сам с улыбкой говорит о резком улучшении своего состояния, о «приливе» сил, появлении желания заняться тяжелым физическим трудом. Отмечает, что он теперь спит «естественным сном».

Вместе с тем больной не обнаруживает критики в отношении распада семьи (жена оставила больного). Считает, что жена вернется. Разубеждений не слушает, просит не вмешиваться в его личную жизнь. После полуторамесячного лечения наван был 3/I 1969 г. отменен. Взамен навана больной начал получать мажептил и мелипрамин (мажептил по 5 мг 3 раза в день и мелипрамин по 100 мг утром и 50 мг днем). Спустя 3 дня, т. е. с 7/I снова стал пассивен, много времени проводит в постели, но еще имеет планы на будущее. Уменьшение суточной дозы мажептила до 9 мг не улучшило состояния больного: речевая активность сохранялась, как и после лечения наваном, но больной снова слег в постель.

Приведенное наблюдение отчетливо показывает быстрое наступление эффекта активаций, который вызвал наван у

тяжелого апато-абулического больного. Важно отметить нарастание работоспособности и общительности больного. Отмена навана вскоре привела к восстановлению пассивности, несмотря на назначение мощного и малоседативного нейролептика — мажептила в сочетании с мелипрамином.

Следующая история болезни представляет интерес как документ, характеризующий действие навана на больного с многообразной продуктивной симптоматикой, выступающей на апато-абулическом фоне.

История болезни № 1103. **Больной Т.** 38 лет, научный работник, физик. Из анамнестических сведений известно, что тетя с материнской стороны страдала «послеродовым психозом», кто-то из родственников отца также психически болел.

Родился в культурной семье, всегда хорошо учился, окончил школу с золотой медалью, затем физико-математический факультет МГУ, аспирантуру. С 1957 по 1965 год плодотворно работал в области атомной физики. Считался способным работником, руководил лабораторией, читал лекции.

Кроме детских инфекций и ангины, ничем не болел.

Психическое заболевание началось исподволь в 1964 году. Стал менее продуктивным в работе, больше уделял внимание взаимоотношениям между сотрудниками, чем делу, конфликтовал с руководителем. Считал, что ему мешают работать, «затирают, устраивают репрессии». Постепенно стали обнаруживаться нарушения мышления, явления психического автоматизма, появился бред преследования, слуховые обманы чувств. В таком состоянии в 1965—1966 гг. лечился в психиатрической больнице г. Еревана и был выписан с некоторым улучшением. Вернулся в лабораторию, но фактически с работой не справлялся. Стал замкнутым, подозрительным. В отношениях с родными обнаруживал холодность, отчужденность. В июле 1968 г. поступил на лечение в институт им. В. М. Бехтерева. При поступлении был правильно ориентирован в месте и времени. Говорил, что приехал на консультацию, но больным себя не считал. При высоком интеллекте и хорошей памяти обнаруживал многочисленные формальные расстройства мышления — резонерство, атактические замыкания. Высказывал отрывочные идеи преследования, величия, строил фантастические планы преобразования человечества, считал, что надо уничтожить женскую часть населения, так как люди стали бессмертны, деторождения не требуется и др. Эпизодически испытывал обманы слуха с характером истинных галлюцинаций. Время проводил в постели, ни с кем не общался, односложно и неохотно отвечал на вопросы врача, отказывался от работы.

В таком состоянии больному начато было лечение наваном с 20 мг в сутки. Максимальная суточная доза — 90 мг. Состояние больного начало изменяться постепенно через 8—10 дней после начала лечения. Улучшение дебютировало появлением некоторой активности и интереса к окружающему, выходил из палаты, просил о выписке, начал играть с больными в шахматы, часто выигрывал. Затем исчезли формальные расстройства мышления, перестал высказывать бредовые идеи, не говорил о голосах. О прошлых нелепых высказываниях говорил неохотно, уклончиво, называл их фантазиями, утверждал, что «просто давно задумал написать научно-фантастический роман». Теперь все это его не интересует.

23/IX 1968 г., т. е. спустя почти 2 месяца после начала лечения наваном (29/VII), в истории болезни имеется следующая запись: хлопочет о выписке. Считает, что его состояние «...лучше быть не может, патологические явления прошли». Теперь он понимает, что все в нем «было от болезни». Хочет работать по специальности, строит планы по работе.

После 2-месячного лечения наваном был назначен мажептил (15 мг в сутки) и мелипрамин (по 25 мг утром и днем). Активность больного несколько снизилась, но он сохранил интерес к общению, много читал, говорил о возвращении к исследовательской работе. 11/XI больной был выписан и вернулся к своей профессиональной деятельности. Через год о нем были получены благоприятные катамнестические сведения.

Интерес этого наблюдения связан с тем, что в данном случае наван оказал весьма благоприятное действие на больного с параноидной шизофренией и выраженным апато-абулическим дефектом, болеющего в течение 6 лет. При этом важно подчеркнуть, что лечению уступила достаточно еще пышная парафренная симптоматика (типа фантастической парафрении), которая, правда, была уже лишена своей экспансивной эмоциональной основы.

Интересно, что парафренная продуктивная симптоматика стала блекнуть одновременно с эмоционально-волевой активацией, т. е. вместе с устранением апато-абулических явлений.

В этой связи, очевидно, следует признать, что ведущим компонентом в картине данного этапа заболевания были апато-абулические явления. Устранение этих явлений, активация эмоциональной сферы, оживление свойственных больному интересов, стремлений способствовало дальнейшей дезактуализации аномальных идей, а затем и их исчезновению. Это было важно подчеркнуть, поскольку в литературе высказываются сомнения относительно возможности использования навана не только в случаях психомоторного возбуждения, но и вообще при наличии выраженной продуктивной симптоматики.

При решении вопроса о показаниях к лечению таких больных наваном следует выяснить, какие компоненты в картине психотического состояния являются ведущими. В тех случаях, когда на первый план выступают апато-абулические явления (это, очевидно, свидетельствует и о начавшейся дезактуализации продуктивных симптомов, если они имели место), лечение наваном безусловно показано. Вопрос о применении навана при лечении бредовых больных и особенно больных с экспансивными формами бреда должен быть еще специально изучен.

Выразительный пример эффективности лечения наваном представляет собой история болезни **больного «В»**, 1930 г. рождения, который находится под нашим наблюдением с 1965 года.

Отец больного страдал каким-то психическим заболеванием. Раннее развитие и школьные годы — без особенностей; хорошо учился, успешно окончил школу и университет по физико-математическому отделению. Работает научным сотрудником астрономического института, женат. Во время войны перенес алиментарную дистрофию, других соматических заболеваний не было.

Психическое заболевание впервые развилось в сентябре 1955 года, когда стал испытывать императивного содержания слуховые галлюцинации, высказывал бредовые идеи воздействия, был эротичен, обнажался. Находился на излечении в институте им. Бехтерева в течение 5 месяцев и после инсулино-шоковой терапии выписался в состоянии хорошей ремиссии (В) на прежнюю работу. Второй приступ заболевания начался в декабре 1958 года. Был снова помещен в институт им. Бехтерева, где находился с 27/I по 22/VI 1958 года. Приступ протекал в форме параноидно-галлюцинаторного синдрома, причем в этот раз были зарегистрированы и явления моторного и идеаторного психического автоматизма. Лечился аминазином, максимальная суточная доза — 700 мг внутрь. Был выписан в удовлетворительном состоянии, но лишь с частичной критикой и гебоидными чертами в поведении. Вернулся на прежнюю работу. Третий, четвертый, пятый и шестой приступы имели место в 1960, 1962, 1965 и в 1968 годах. Они протекали также в форме галлюцинаторно-параноидного синдрома, длились по 3—4 месяца, уступая лечению трифтазином.

Последний приступ возник в ноябре 1968 г. (спустя 4 месяца после предыдущей выписки из 2-й психиатрической больницы). Больной стал «замечать» на работе недоброжелательное отношение: его называли «неряхой», «педерастом». Дома «кричали под дверь». Считает, что он находится «под гипнотическим воздействием», что его языком и движениями управляют, «понуждают есть кал». Принимал трифтазин амбулаторно и в течение 5 дней в институте, но безуспешно — состояние ухудшилось. Начиная с 30/XII 1968 г., начал получать наван по 10 мг утром и днем, а затем, с 9/I — по 10 мг 3 раза в день.

Первые признаки улучшения отмечены уже через 4 дня: исчезла злобность и мысли о педерастии. Однако 11/I просил его ограничить, так как появилось желание ударить больного. Считает, что эта мысль ему «внушена врачами». Спустя несколько минут сказал, что «это состояние прошло» и был готов признать его болезненным. Дозы навана увеличены: утром 10, днем 20 и вечером 10 мг (ощущение насильственности появилось к середине дня, поэтому увеличена дневная доза). Начиная с 16/I никаких психотических продуктивных симптомов не отмечается. С 20/I появилась полная критика, хорошие трудовые установки, реальные планы на будущее. Наван больной получал 25 дней. В качестве «поддерживающего» медикамента назначен мажептил. Выписан 5/II 1969 г.

Таким образом у В., страдающего в течение 15 лет параноидной формой шизофрении, болезнь протекавшая в форме шубов, в последнее время приобрела тенденцию к стационарности. Каждое из пребываний больного в стационаре продолжалось не менее 3—4 месяцев. Лечение наваном длилось всего 25 дней, причем первые признаки улучшения были зарегистрированы через 4 дня, а все продуктивные симптомы исчезли полностью через 16 дней лечения.

Пребывание в стационаре продолжалось всего 1,5 месяца. В течение последующего года больной практически был здоров и продолжал научную работу по месту службы. Имея в виду такие случаи, может быть следует признать, что и «чистые» бредовые формы следует также считать показанными для лечения этим нейрорептиком. Очевидно, что это представляет большой гуманный и экономический смысл, поскольку резко сокращаются сроки госпитализации.

Наваном
чин. В возраст
от 31 до 40
имели мелан
лизационно-де
очень длитель
той, которую

Из таблиц
только у двух
шение и трое
ных с деперсо
тивность оказ
психоза, трое
обнаружили
ние, один бо

Эффектив

Синдромы

Меланхолический
Деперсонализаци
онно-депрессив

В последующ
после безуспе
четаться с ме
такое сочетан
несколько улу
сивный ступо
бавление к н
контакт и чу
сивно-деперсо
шем лечилис
больных дал
правила. О

АФФЕКТИВНЫЕ ПСИХОЗЫ

Наваном лечилось 12 больных, из них 5 женщин и 7 мужчин. В возрасте до 20 лет было 3 больных, от 21 до 30 лет — 5, от 31 до 40 лет — 2 и свыше 40 лет — 2 больных. 5 больных имели меланхолический синдром и 7 больных — деперсонализационно-депрессивный. У всех больных фазы протекали очень длительно. Методика лечения ничем не отличалась от той, которую мы описали при лечении шизофрении.

Ход лечения и его эффективность

Из таблицы 2 видно, что при меланхолическом синдроме только у двух больных было отмечено незначительное улучшение и трое больных лечилось без эффекта. Однако у больных с деперсонализационно-депрессивным синдромом эффективность оказалась выше: один больной полностью вышел из психоза, трое дали значительное улучшение, двое больных обнаружили под влиянием навана незначительное улучшение, один больной вовсе не реагировал на этот препарат.

Таблица 2

**Эффективность лечения больных аффективными психозами
в зависимости от синдромов**

Синдромы	Выход	Улучшение	Незначительное улучшение	Без эффекта	Отношение случаев успешной к случаям малоэффективной терапии
Меланхолический	—	—	2	3	0/5
Деперсонализационно-депрессивный	1	3	2	1	4/3

В последующем у 4 больных с меланхолическим синдромом после безуспешного лечения наваном этот препарат стал сочетаться с мелипрамином. В результате у одного больного такое сочетание дало повышение двигательной активности и несколько улучшило настроение. У второго больного (депрессивный ступор) сам наван не дал никакого эффекта, но добавление к нему мелипрамина несколько увеличило речевой контакт и чуть оживило моторику. Двое больных с деперсонализационно-депрессивным синдромом также в последующем лечились наваном с антидепрессантами. Один из этих больных дал значительное улучшение, другая полностью поправилась. Оба вернулись к труду.

Интересно отметить, что и при аффективных психозах наван обнаруживает свое успокаивающее действие. Так, у больных с раздражительностью и гневливостью наван устраняет эти симптомы.

Сроки наступления регресса психотических явлений не велики и у больных аффективными психозами. Первые признаки улучшения были зарегистрированы в течение первых 6 дней лечения у 6 больных, в срок до 2 недель — у 1 больного, до 1 месяца — у 1 больного (4 — не дали эффекта). Улучшение произошло при суточной дозе до 20 мг у 2 больных, до 30 мг — у 5 и до 40 мг — у 1 больного.

Приводим историю болезни (№ 1239).

Больной Б., 35 лет. Поступил 21/VIII 1968, выписался 18/I 1969. Инвалид 2-й группы по психическому состоянию.

Диагноз: маниакально-депрессивный психоз, атипичная депрессивная фаза. Наследственность благоприятная, Раннее развитие и школьные годы — без особенностей. По образованию техник.

По характеру мнителен, застенчив, но энергичен, деятелен. Тяжелыми заболеваниями ни в детстве, ни в последующем не болел.

Летом 1962 г. перевернулась лодка, на которой он катался с тремя товарищами. Спасся только он один. Тяжко переживал катастрофу, винил себя за неосторожность, долго не мог избавиться от этой мысли. Вместе с тем продолжал работать, успешно справлялся со всеми заданиями. В 1966 г. чувство вины вновь нарасло, мысли о катастрофе, о друзьях стали неотступными. Не мог продолжать работать, перестал общаться с людьми, «видел» на озере могилы погибших, «слышал» их голоса. Спустя 2 года на первый план стала выступать тоска, появилась «какая-то опустошенность». Дважды лежал в психиатрических больницах, лечился инсулином и аминазином, но без эффекта. Больной был переведен на инвалидность 2-й группы.

Психическое состояние при поступлении и в дальнейшем: выражение лица сосредоточенно скорбное. Охотно вступает в контакт и сообщает о своих переживаниях. Ощущает «сердечную» тоску. Перестал испытывать чувство любви к близким, переживать как прежде любимые явления природы. Тяготится этими изменениями. Критически относится к своим переживаниям и мыслям, называет их навязчивыми, считает болезненными, пытается с ними бороться, но безуспешно. Просит о помощи.

Со стороны нервной системы — очаговых симптомов не установлено. Внутренние органы без патологических изменений.

Лечение наваном по 10 мг утром и днем начато 23/VIII 1968. В последующем больной получал по 15 мг навана 2 раза в день. Повышение активности и ослабление тоски, некоторое оживление чувств зарегистрировано через 7 дней. Однако деперсонализационные явления сохранились в полной мере. Через 10 дней больной включился в трудовую терапию. В последующие 1,5 м-ца состояние больного неустойчиво: то становился деятельным, участвовал в жизни отделения, меньше говорил о своих переживаниях, то снова на день-два укладывался в постель, жаловался на плохое настроение, мрачные мысли. Вместе с тем больной неизменно отмечал, что его состояние значительно улучшилось, у него появилась вера в окончательное выздоровление. Через 2 м-ца после начала лечения наваном, зарегистрировав значительное улучшение, мы стали сочетать наван с мелипрамином (по 25 мг, в дальнейшем 100 мг утром и вечером). Под влиянием такой комбинированной терапии состояние больного продолжало улучшаться, но медленно и с колебаниями. В декабре у боль-

ного появились отчетливые
активность отчетливо
к близким, появился интерес
и начал работать.

Таким образом,
с навязчивостями и
кавшей и резистент
чебный эффект. Одн
ных симптомов и о
произошло лишь под
мином. Следует подч
нивать как весьма п
ную терапевтическу
явлений.

Побоч

В нашем опыте
блюдался. Во всяк
корректоры, котор
мающим нейрелепт
ших наван. У дву
чение недели соот
тревожность, у од
стояние страха. С
раза больные усп
с хорошим конечн
же картина набл
доза 10 мг) с м
После отмены м
ния также показ
ватором и дейст
прамина. Это под
перехода апато-э
ное состояние по

Наван являе
ством, он вы
сочетанием отч
вающим влиян
ности.

Важным пр
пление терапев
раженное прив
Исходя из
дует считать

ного появились отчетливые суточные колебания: вечером настроение и активность отчетливо повышались, стал отмечать оживление чувств к близким, появился интерес к работе. Решил отказаться от инвалидности и начал работать.

Таким образом, и в этом случае атипичной депрессии с навязчивостями и деперсонализацией, длительно протекавшей и резистентной к терапии, наван обнаружил свой лечебный эффект. Однако полное освобождение от болезненных симптомов и особенно деперсонализационных явлений произошло лишь под влиянием лечения наваном и мелипрамином. Следует подчеркнуть, что эти результаты можно оценивать как весьма положительные имея в виду исключительную терапевтическую резистентность деперсонализационных явлений.

Побочные эффекты и осложнения

В нашем опыте нейролептический синдром почти не наблюдался. Во всяком случае можно отметить, что обычные корректоры, которые мы даем профилактически всем принимающим нейролептики, хорошо защищали больных, получавших наван. У двух больных шизофренией, получавших в течение недели соответственно 20 и 40 мг навана, появилась тревожность, у одного из них в последующем развилось состояние страха. Спустя 24 часа после снижения доз в два раза больные успокоились и продолжали лечение наваном с хорошим конечным результатом. У одного больного такая же картина наблюдалась при сочетании навана (суточная доза 10 мг) с мелипрамином (по 50 мг утром и вечером). После отмены мелипрамина тревога исчезла. Эти наблюдения также показывают, что наван является истинным активатором и действует в известной мере как синергист мелипрамина. Это подтверждается также еще одним наблюдением перехода апато-абулического синдрома в маниакально-подобное состояние под влиянием применения чистого навана.

Выводы

Наван является весьма эффективным психотропным средством, он выгодно отличается от других нейролептиков сочетанием отчетливого активирующего действия с успокаивающим влиянием при высокой общей его лечебной активности.

Важным преимуществом навана является быстрое наступление терапевтического эффекта и относительно мало выраженное привыкание к препарату.

Исходя из этих особенностей навана, его применение следует считать показанным для лечения больных шизофренией,

преимущественно с апато-абулическим синдромом, а также в случаях с продуктивной симптоматикой, выступающей на апатическом фоне.

При аффективных психозах наван показан при деперсонализационно-депрессивных синдромах.

Должна быть изучена лечебная ценность сочетаний навана с антидепрессантами.

Побочные эффекты и соматические осложнения встречаются реже, чем при применении других нейрорептиков. Имевшие место психотические осложнения должны быть изучены. Они могут быть расценены, как следствие индивидуально повышенной чувствительности больных к навану.

Вопрос о стойкости лечебного эффекта, получаемого при лечении наваном, требует особого изучения. Однако, полученные данные уже теперь позволяют считать, что наван является одним из лучших нейрорептивных средств для применения в амбулаторных условиях и, в частности, для фармакологического обеспечения реадaptации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pöldinger W. — Arzneimittel — Forschung. 17/g/1133, 1967
2. Filotto I., Bordeleau I., Tetreault L. — Canad. psychiatr. Ass., Journ. 1968, 13, 2, 175
3. Wolpert, Arthur; Hagamen, Mary; Merlis, Sidney. a comparative — Current therapeutik research. 9/g/, 182, Psychopharmacology Abstracts v. 7, 6, 1967
4. Simeon, Iavan, Keskiner, Ali Ponce, Danio; Itil, thran; Fink, max. 1967. Psychopharmacology abstr. v. 7, 5, N ok/1967
5. Oliveros R. F., Amin M., Ban T. A. Lehmann H. E. — Current Therapeutic research 9/10/: 504. 1967 Psychopharmacology abstracts v-7, 6, Dec. 1967
6. Schmitt W. und Veil Th. — Medicinische Klinik, 62 Jahrgang, № 51. 22 Dezember 1967. s. 1955—2001

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИОГЕНА В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Р. Я. Вовин, М. М. Рабинович

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хвильевич) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов) и 6-я Психиатрическая больница Ленгорздравотдела (гл. врач — А. А. Куракин)

Лиоген (флюфеназин, фторфеназин, проликсин, пермитил, модиген, севенол) является дериватом фенотиазина с пиперазин-алкил группой в боковой цепи. (10 — 3/4-2-оксиэтил-пиперазинил(1)/пропил) - 3-трифторметил-фенотиазин-дигидрохлорид).

Исследования этого лекарственного препарата в психиатрической клинике на различных группах больных показало его высокую эффективность как при острых психотических состояниях, так и при хронически протекающих заболеваниях [1, 2, 3]. Публикуются данные, свидетельствующие о наличии у лиогена более специфичного, чем у других нейролептиков воздействия на ряд психопатологических синдромов, в частности на состояния, сопровождающиеся страхом и тревогой [4].

Выяснилось, что его фармакологическое влияние выгодно сочетается в себе, с одной стороны, достаточно выраженное плегическое действие, а с другой, — активизирующий и даже эйфоризирующий эффект. Это дало основание рекомендовать применение лиогена при разнообразных психопатологических синдромах. По утверждению ряда авторов, лиоген оказался полезным при галлюцинаторных и галлюцинаторно-параноидных состояниях, а также при кататонических и кататоно-гебефренических картинах [5, 6].

Менее обнадеживающие, но несомненно заслуживающие внимания результаты были получены при применении лиогена для лечения маниакальных больных. Положительное влияние на этих больных проявлялось лишь в упорядочении

мышления и утрате напряженности продуцируемых идей [7, 8]. Имеются сообщения о благоприятных исходах при применении лиогена с целью купирования возбуждения и исключительных состояний у эпилептиков [9]. Приводятся и менее оптимистические оценки действия этого нейролептика при параноидных и галлюцинаторных синдромах [5, 10]. Делаются заключения о его неэффективности при «малых синдромах», в частности паранояльном [5].

Особенно заслуживающим внимания является тот факт, что все исследователи единодушно заявляют о благоприятном действии лиогена при лечении хронически текущих процессов. Во многих публикациях приводятся свидетельства того, что прием лиогена больными, обнаруживающими апато-абулические проявления, обеспечивает им сравнительно быстрый возврат инициативы и побуждений к труду [4, 5, 8, 11, 12]. Ряд авторов утверждает, что этот препарат оказывается эффективным даже в тех случаях (при хронически текущей шизофрении), когда примененные ранее другие нейролептические средства не привели ни к каким положительным результатам [13, 14, 15].

Многообразие лечебного эффекта лиогена в какой-то степени находит объяснение, по мнению ряда авторов, в противоположном влиянии малых и больших доз [5, 10]: малые дозы (1 — 3 мг) оказывают стимулирующее и активирующее действие, при применении больших доз преобладает плегический эффект.

Лиоген малотоксичен, круг вызываемых им побочных эффектов ограничен. Последние исчерпываются преимущественно проявлениями паркинсонического синдрома и легко купируются назначением антипаркинсонических средств или снижением доз [3, 4, 10, 16].

Незначительность побочных эффектов лиогена, наряду с большой терапевтической активностью позволили сделать заключение о его пригодности для применения в амбулаторной практике [5, 7, 8, 17, 18].

В свете изложенного нам казалось полезным провести исследование действия лиогена с целью определения более очерченных психопатологических показаний для его применения. Нам также казалось важным сравнить его действие с эффектами других нейролептических средств с целью выявления возможных преимуществ лиогена для лечения больных с теми или иными синдромами.

Под наблюдением находилось 75 больных (42 мужчин и 33 женщины). По возрасту больные распределялись следующим образом: до 20 лет — 2 больных, от 20 до 30 лет — 25 больных, от 31 до 40 лет — 28 больных, от 41 до 50 лет — 14 больных и свыше 50 лет — 6 больных.

Распределение
ставлено в таблицу

Распреде

Диагноз

Шизофрения

Отставленный аффек
ный органический
хоз

Маниакально-депресс
ный психоз

Давность заб

3 лет — 12, от 4

10 лет — 23 бол

Применявша

пиальных отлич

источниках ука

мендуемых к на

1—3 мг до 180

ными суточным

в основном при

первых этапах

мерное повыш

вносит какого-

тического дейст

ким учащением

давалось преи

больным, назна

пирования остр

1—7 дней дела

ных лиоген не

за исключение

Распределение больных по диагнозам и синдромам представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по диагнозам и синдромам

Диагноз	Синдром	Число больных	Всего
Шизофрения	Галлюцинаторно-параноидный	28	52
	Депрессивно-параноидный	10	
	Паранояльный	4	
	Кататонический	4	
	Гебефренный	3	
	Апато-абулический	3	
Отставленный аффективный органический психоз	Депрессивно-бредовой	6	6
Маниакально-депрессивный психоз	Астено-депрессивный	3	17
	Меланхолический	3	
	Тревожно-депрессивный	7	
	Депрессивно-бредовой	4	
Всего			75

Давность заболевания: до 1 года — 11 больных, от 1 до 3 лет — 12, от 4 до 5 лет — 13, от 5 до 10 лет — 16 и свыше 10 лет — 23 больных.

Применявшаяся нами методика лечения не имела принципиальных отличий от описанных в литературе. В различных источниках указывается довольно большой диапазон рекомендуемых к назначению доз. Они колеблются в пределах от 1—3 мг до 180 мг в сутки [10, 19]. Наиболее распространенными суточными дозами являются 5—30 мг. Мы старались в основном придерживаться именно этих границ, так как на первых этапах исследования пришли к убеждению, что чрезмерное повышение количества назначаемого препарата не вносит какого-либо существенного дополнительного терапевтического действия и лишь осложняет ведение больного резким учащением и усилением побочных эффектов. Лекарство давалось преимущественно перорально. Лишь некоторым больным, назначение лиогена которым преследовало цель купирования острой психотической симптоматики, в первые 1—7 дней делались внутримышечные инъекции. У 66 больных лиоген не сочетался ни с какими другими препаратами, за исключением антипаркинсонических средств и витаминов.

ных с гебефренным синдромом прослеживались нарушения аффективности в виде дисгармонической эйфории.

Анализ результатов применения лиогена в этой группе больных показал, что действие его на различные психопатологические структуры является неоднородным. В одних случаях можно было наблюдать преимущественное выявление его седативных качеств, а в других — энергизирующее влияние. При наличии в клинической картине беспокойства, возбуждения, злобности и агрессивных тенденций в рамках параноидного синдрома назначение лиогена в быстро повышающихся дозах, до 10—15 мг в сутки в течение 3—5 дней оказывало выраженное успокаивающее действие. Больные становились мягкими, достаточно контактными, исчезало напряжение, упорядочивалось поведение. Особенно быстро купировался страх и тревога. Иногда уже после первой инъекции можно было отметить фактически полное исчезновение этих симптомов. У больных с большей давностью заболевания благоприятные изменения в клинической картине возникали значительно позднее и с меньшей полнотой. Исчезновение злобности и напряжения удавалось зарегистрировать лишь на 30—40-й день лечения. При этом эффективные дозы лиогена оказывались значительно большими, чем у больных с острой симптоматикой и доходили иногда до 35—40 мг в сутки. Все эти изменения не сопровождались выраженным расслаблением и сонливостью, по крайней мере, далеко не в той степени, которая наблюдается при назначении аминазина. В 1—2-й день лечения, особенно при внутримышечном введении лекарства, можно было отметить увеличение часов ночного сна и появление 1—2-часового дневного сна.

Результаты действия на собственно параноидную симптоматику были различными. При бредовом варианте параноидного синдрома вслед за изменениями в аффективной сфере наступала постепенная потеря актуальности переживаний. Бредовые идеи, особенно при небольшой давности заболевания, в известной мере утрачивали влияние на поведение больных, сужался круг бредовых связей с окружающим.

Чем меньший удельный вес в клинической картине занимали расстройства восприятия, тем быстрее и полнее они редуцировались. Кроме того, терапевтическая чувствительность этих симптомов определялась степенью их сенсорности. Вербальный галлюциноз подвергался регрессу значительно хуже, чем псевдогаллюцинации. В тех случаях, когда клиническая картина исчерпывалась явлениями вербального галлюциноза, лиоген не оказывал никакого действия.

Очень чувствительными к лиогену оказались формальные расстройства мышления типа соскальзываний и атактических замыканий. Из 11 больных, у которых эти явления были

включены в структуру параноидного синдрома, у 9 они полностью исчезли на 7—14 день лечения при дозах 9—15 мг в сутки. У остальных двух больных, клиническая картина которых была в значительно большей степени насыщена разнообразными проявлениями синдрома Кандинского-Клерамбо, они почти не подвергались регрессу.

При паранояльном синдроме применение лиогена приводило лишь к некоторому смягчению больных, в той или иной мере устраняло бредовое напряжение. На собственно бредовую симптоматику действие этого лекарства оказывалось очень слабым: оно выражалось лишь в форме легкой дезактуализации бредовых идей преследования, сопровождающихся выраженным чувством враждебности окружающего. На экспансивные формы бреда лиоген никакого влияния не оказывал.

Обнадеживающие результаты были получены при лечении кататонических и гебефренических состояний. Учитывая степень психомоторной активности больных, актуальность и остроту продуктивных симптомов, мы старались следовать уже упоминавшимся рекомендациям с учетом различий в действии малых и больших доз. Больные с вялым ступором, аспонтанностью, пассивным негативизмом длительное время, иногда до месяца, получали лиоген в дозах 3—7 мг в сутки. Вместе с тем, если уже в первую — вторую неделю можно было отметить известное двигательное оживление, уменьшение негативизма, появление несколько большей заинтересованности в окружающем, то дальнейший регресс симптомов наступал только при увеличении доз до 15—20 мг. Кроме того, улучшение в состоянии шло медленно и очень постепенно. Отмечалась такая же, как и у параноидных больных последовательность изменения симптоматики — в первую очередь положительные сдвиги регистрировались в аффективной и двигательной сфере, вслед за которыми наступала редукция других симптомов. При наличии содержательных переживаний (бред, обманы восприятия) результаты были хуже. Можно было установить известную зависимость степени регресса от удельного веса содержательных нарушений в психопатологической картине. По всей вероятности, действие лиогена на кататонический синдром определялось в основном его активизирующим влиянием, тогда как его антипсихотические свойства оставались мало или недостаточно реализованными.

Назначение лиогена больным, у которых клиническая картина определялась гебефреническим синдромом, вызывало очень постепенное и небольшое снижение выраженности симптоматики. В течение 2—3 месяцев при применении 34—40 мг в сутки удавалось добиться некоторого снижения двигатель-

ной активности, умень-
ков и действий, неско-
ция. В то же время ни-
ных изменений аффе-
лиоген не оказывал. Н-
как правило, и включ-
тарные галлюцинатор-
Только у одного
типа С, где наряду с
наступило некоторое
нального тона, появ-
элементарного интере-
к труду.

Результаты лечения
у больных, в основе
апато-абулические ра-
фективность этого п-
можно было отметить
попытки, вначале ещ-
продуктивного конта-
Больные становилис-
дить без понуждени-
а иногда даже на ко-
Во время беседы их
обстоятельное обсу-
вали анамнестическ-
у них переживаниях

Повышение доз
водилось, так как
достаточным для по-
Длительность лече-
у больных рудимен-
цировалась также
зали, или, по кра-
теряли выразител-
стойко дезактуализ-

Во второй поло-
валось вовлечь бо-
к более квалифи-
играть в настоль-
можно было отме-
реннесенной болез-

Клиническая
ным синдромом п-
психозе, помимо
нозологической

ной активности, уменьшения вычурности и нелепости поступков и действий, несколько упорядочивалась речевая продукция. В то же время никакого влияния на имевшиеся у больных изменения аффективности (эйфория или депрессия) лиоген не оказывал. Не поддавались существенному регрессу, как правило, и включенные в структуру синдрома рудиментарные галлюцинаторные и бредовые переживания.

Только у одного больного удалось добиться ремиссии типа С, где наряду с упорядочиванием поведенческих актов наступило некоторое восстановление адекватного эмоционального тона, появление отсутствующего ранее полностью элементарного интереса к родным, к своему положению, к труду.

Результаты лечения, полученные при применении лиогена у больных, в основе клинической картины которых имелись апато-абулические расстройства, показали значительную эффективность этого препарата. Уже в первые 2—3 недели можно было отметить повышение интереса к окружающему, попытки, вначале еще робкие и эпизодические, установления продуктивного контакта с соседями по палате и персоналом. Больные становились менее неряшливыми, начинали выходить без понуждений в помещение дневного пребывания, а иногда даже на короткий срок включались в трудотерапию. Во время беседы их можно было вызвать на несколько более обстоятельное обсуждение их состояния, они полнее раскрывали анамнестические сведения, давали отчет об имевшихся у них переживаниях.

Повышение доз более чем до 15—20 мг в сутки не производилось, так как этого количества лекарства оказывалось достаточным для поддержания продолжающегося улучшения. Длительность лечения достигала 3—5 месяцев. Имевшаяся у больных рудиментарная продуктивная симптоматика редуцировалась также постепенно. Обманы восприятия или исчезали, или, по крайней мере, становились эпизодическими, теряли выразительность и императивность. Бредовые идеи стойко дезактуализировались.

Во второй половине лечения уже сравнительно легко удавалось вовлечь больных в трудотерапию, появлялся интерес к более квалифицированной работе, они начинали читать, играть в настольные игры, смотрели телевизор. Иногда можно было отметить появление общего представления о перенесенной болезни, сознание своей социальной неполноценности.

Клиническая картина больных с депрессивно-параноидным синдромом при отставленном аффективном органическом психозе, помимо тех особенностей, которые определялись нозологической принадлежностью, состояла из нарушений

аффективности типа депрессивно-анксиозных или депрессивно-тревожных состояний и бредовых идей преследования, отношения, виновности. В значительной части тех случаев, где переживание страха входило в структуру синдрома и играло решающую роль в формировании содержательных переживаний, оно было завуалировано, скрыто за фасадом внешне бесстрастно высказываемых бредовых идей преследования. Отчет о них удавалось получить лишь в процессе лечения или после выхода больных из психоза. На первых этапах психотического приступа клиническая картина часто дополнялась психомоторным возбуждением, нарушениями восприятия, иногда напряжением и злобностью.

Применение лиогена у этих больных оказывалось чрезвычайно эффективным. Можно с уверенностью констатировать наличие четкой прямой зависимости результатов лечения от интенсивности и напряженности психопатологических явлений, в особенности от степени выраженности проявлений страха. Чем более бурно протекал психоз, чем выраженнее проявлялось психомоторное возбуждение и чем больше вся клиническая картина была пронизана страхом, тем быстрее под влиянием лиогена наступал выход из психотического состояния. Действие лиогена обнаруживалось иногда уже через несколько часов после начала его приёма и проявлялось в быстром снижении напряженности симптоматики: двигательном успокоении, значительной редукции или даже полном исчезновении аффективных нарушений. Очень часто наступал длительный и глубокий сон. Вскоре вслед за этим можно было заметить нарастание дезактуализации содержательных переживаний и их постепенный распад.

Мы наблюдали нескольких больных, которые ранее в нашей клинике проделали однотипные психотические состояния и лечились различными нейролептическими средствами (аминазин, стелазин, галоперидол). Благодаря этому имелась возможность сравнения результатов терапии этими препаратами с эффектом действия лиогена, причем обнаруживалось неоспоримое преимущество последнего. Некоторые больные, которые до этого выходили в ремиссию или интермиссию через 1—3 месяца, после назначения им лиогена поправлялись на 2—5-день. Таких случаев поразительно быстрого эффекта было всего четыре, но и у других больных длительность приступа оказывалась значительно укороченной по сравнению с тем, что наблюдалось при лечении другими нейролептиками. В ряде наблюдений (6 больных), когда в структуре психопатологического депрессивно-параноидного синдрома доминирующее положение занимал депрессивный аффект, при столь же быстро определившемся лечебном воздействии лиогена, наступала лишь частичная редукция психопатологиче-

ской картины. Все
исключением чисто де
создавалась картина
рома, который на этом
депрессивных средств.
Диапазон применя
сравнительно больш
этапе в большинстве
ным инъекциям в свя
пирования острого со
валась легко ввиду б
Результаты лечени
психозом оказались

Резу	
Диагноз	
Шизофрения	Гал ра Деп и Па Ка Га Ап
Отставленный аф- фективный ор- ганический пси- хоз	Де
Маниакально-деп- рессивный пси- хоз	Д

* Примечание:
натель — незначите
11*

ской картины. Все психические нарушения исчезали, за исключением чисто депрессивных проявлений. В результате, создавалась картина типического меланхолического синдрома, который на этом этапе уже требовал назначения антидепрессивных средств.

Диапазон применявшихся доз у этой группы больных был сравнительно большим — от 3 до 18 мг в сутки. На первом этапе в большинстве случаев мы прибегали к внутримышечным инъекциям в связи с необходимостью немедленного купирования острого состояния. Оптимальная доза устанавливалась легко ввиду быстрого выявления результатов лечения.

Результаты лечения больных с маниакально-депрессивным психозом оказались мало обнадеживающими. Эта группа

Таблица 2

Результаты применения лиогена

Диагноз	Синдром	Количество больных	Полное устранение психопатологических симптомов	Значительное улучшение	Незначительное улучшение и отсутствие эффекта	Ухудшение	Отношение * случаев успешной к малоэффективной терапии
Шизофрения	Галлюцинаторно-паранойдный	28	—	13	15	—	13/15
	Депрессивно-паранойдный	10	7	1	2	—	8/2
	Паранояльный	4	—	—	4	—	0/4
	Кататонический	4	—	—	4	—	0/4
	Гебефренный	3	—	—	3	—	0/3
	Апато-абулический	3	—	2	1	—	2/1
Отставленный аффективный органический психоз	Депрессивно-бредовой	6	4	2	—	—	6/0
Маниакально-депрессивный психоз	Астено-депрессивный	3	—	—	1	2	0/3
	Меланхолический	3	—	—	—	3	0/3
	Тревожно-депрессивный	7	—	—	6	1	0/7
	Депрессивно-бредовой	4	—	—	4	—	0/4
Всего		75	11	18	40	6	29/46

* Примечание: числитель — полное устранение и улучшение, знаменатель — незначительное улучшение, отсутствие эффекта и ухудшение.

была представлена различными вариантами депрессивного синдрома. Оказалось, что никакого положительного влияния на собственно депрессивный аффект лиоген не оказывает. Можно было отметить, что назначение его приводило лишь к частичному смягчению переживаний в тех случаях, когда в структуре синдрома имелись такие проявления, как тревога, страх. Устранение их могло привести к успокоению, к ослаблению таких переживаний, как бредовые идеи преследования.

Влияние лиогена на больных с астено-депрессивными и меланхолическими синдромами следовало оценить как отрицательное, так как под его влиянием усиливалась заторможенность и возможно даже углублялся и собственно депрессивный аффект. Назначение даже самых малых доз лиогена не вызывало того энергизирующего, «турбулентного» эффекта, который так часто отмечался у больных шизофренией. Вследствие этого лекарство может быть использовано при лечении депрессивных больных в рамках маниакально-депрессивного психоза лишь как дополнительное средство для устранения переживаний тревоги и страха (см. таблицу 2).

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении лиогена, не имели каких-либо отличий от тех, которые возникают при назначении других пиперазиновых производных, например мажептила. Экстрапирамидно-моторные нарушения (экситомоторные, судороги, гиперкинезы, акатизия) могли возникать еще до периода улучшения психопатологической симптоматики и легко устранялись или в достаточной степени ослаблялись назначением антипаркинсонических средств. Мы не наблюдали побочных эффектов при применении доз менее 6 мг в сутки.

Колебания артериального давления в сторону его снижения обнаружились только у 9 больных в первые 7—12 дней после начала приема лиогена. Никаких нарушений состава крови, а также других существенных изменений со стороны соматической сферы мы не наблюдали.

Выводы

Применение лиогена для лечения 75 больных шизофренией, отставленным аффективным органическим психозом и маниакально-депрессивным психозом показало его особую эффективность при острых депрессивно-параноидных и депрессивно-бредовых картинах в рамках шизофрении и отставленного аффективного органического психоза. Особенно эффективен был препарат в тех случаях где в структуре психопатологического синдрома ведущее положение занимали переживания страха. Лиоген оказался также полезным при

лечении больных
ным синдромом.
ных антипсихиче
пиперазинового
Возможность
огена при приме
гих нейролепти
препарат для л
минирующее п
абулические ра

1. Aleksandr
chiat. pol., 196
2. Gross H., K
3. Flothman
4. Bohacek M
1963, 81, 252
5. Цуцульк
гии и психиа
6. Puzyński
7. Wachsmu
8. Wacham
9. Kiesslin
10. Auch W.
11. Stratas M
12. Kinross
Syst., 1962,
13. Childer
14. Holt P.
15. Mareja
pol., 1964,
16. Ayd F. J.
17. Alexan
18. Могров
19. Авруцк
менение

лечения больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом, но не обнаружил при этом более выраженных антипсихических свойств по сравнению с нейролептиками пиперазинового ряда и производными бутерофеноненов.

Возможность использования энергизирующих свойств лиогена при применении малых доз выгодно отличает его от других нейролептических средств и позволяет рекомендовать этот препарат для лечения таких синдромов при шизофрении, доминирующее положение в которых занимают апатические и абулические расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleksandrowicz J., Dzikowski H. — Neurol. Neurochir. Psychiat. pol., 1963, 13, 911
2. Gross H., Kaltenbäck E. — Wien. med. Wschr. 1963, 113, 112
3. Flothmann K. H. — Fortschr. Med., 1964, 82, 570
4. Bohacek N., Sartorius N., Mihovilovic M. — Fortscher. Med., 1963, 81, 252
5. Цуцульковская М. Я., Смулевич А. Б. — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова 1967, 67, 1, 138
6. Puzyński S. — Neurol. Neurochir. Psychiat. pol., 1964, 14, 957
7. Wachsmuth R. — Med. Klin., 1961, 56, 10, 396
8. Wachsmuth R. — Nervenarzt, 1962, 33, 466
9. Kiessling H. — Nervenarzt, 1964, 35, 543
10. Auch W. — Med. Klin., 1962, 57, 29, 1266
11. Stratas N. E. — Amer. J. Psychiat., 1962, 119, 72
12. Kinross-Wright J., Rowell R. C., Otero M. J. — Dis. Nerv. Syst., 1962, 23, 152
13. Childers R. T. — Amer. J. Psych., 1961, 118, 246
14. Holt P., Wright E. R. — Dis. Nerv. Syst., 1961, 22, 513
15. Marejan K., Pietruszewska J. — Neurol. Neurochir. Psychiat. pol., 1964, 14, 677
16. Ayd F. J. — Curr. Therap. Res., 1959, 1, 41
17. Alexander H. G. — Dis. nerv. Syst., 1962, 23, 526
18. Morrow L. E. — Am. J. Psychiat., 1964, 120, 1008
19. Авруцкий Г. Я. — Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., 1964

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛИОГЕН, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОДЛЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Р. Я. Вовин и Е. Н. Вовина

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (научный руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук — М. М. Кабанов) и психоневрологический диспансер Петроградского района г. Ленинграда (гл. врач — Е. Н. Вовина)

Широкое внедрение нейропсихотропных средств в клиническую практику привело психиатров к необходимости разрешения ряда важных задач. К их числу следует отнести такие затруднения, с которыми сталкивается больная в связи с ежедневным многократным приемом лекарств, уменьшение загруженности среднего медицинского персонала из-за возросшего числа процедур, а также установление действенного контроля за приемом лекарств. Первое из них зачастую приводит к тому, что совершенно необходимая во многих случаях длительная поддерживающая терапия проводится нерегулярно или прекращается вовсе. При этом можно сослаться на работу Паркеса с сотрудниками [1], которые показали, что по крайней мере 45% больных шизофренией, получивших рекомендации принимать поддерживающие дозы, фактически не лечились. Даже больные, находящиеся в стационарных условиях, по утверждению Клайна [2], при самом тщательном контроле со стороны персонала, лишь в 80% случаев регулярно принимают назначенные им средства.

Некоторые возможности устранения указанных трудностей появились со времени экспериментов Барка с сотрудниками в 1962 г. [3], которые на животных изучили особенности длительно действующего (ретардированного) препарата — флюфеназина. С этого времени в литературе начинают публиковаться работы, посвященные результатам клинических испытаний

как ретардированного лиогена (флюфеназина), так и ряда других лекарственных препаратов продленного действия.

Лабораторные исследования, проведенные с целью установления длительности действия ретардированного лиогена, показали, что через 21 день после однократной инъекции крысам C^{14} — лиоген-ретард в дозе 30 мг/кг радиоактивность была найдена в мозгу, крови, легких, печени и других органах. Из этого следует, что лиоген-ретард удерживается не только в месте инъекции, но и в других депо, из которых он медленно реализуется. Данные эксперимента позволили также установить, что время, за которое выделяется половина введенной дозы ретардированного лиогена, находится в пределах 10—11 дней [4]. Табер с соавторами [5] провел сравнительное исследование силы и продолжительности действия ретардированного лиогена с его аналогом кратковременного действия (перфеназином) на 368 больных. Он обнаружил, что увеличение дозы ретардированного лиогена повышало лишь выраженность первоначальной реакции на введенное лекарство, но не изменяло продолжительность (!) действия.

В опубликованных работах очевидность свойства продленного действия не ставится под сомнение. Кинросс-Райт с соавторами [6] в 1963 г. нашел, что подкожное введение 25 мг ретардированного лиогена дважды в месяц эквивалентно пероральному приему обычного препарата в дозе 5 мг ежедневно. Курланд с сотрудниками [7], введивший ретардированный лиоген внутримышечно в дозах 25—50 мг, приходит к тому же выводу. Столь же единодушны в этой оценке и авторы последующих работ [8—11].

Однако, когда вопрос касается выводов о терапевтической эффективности лекарства, в заключениях авторов появляются разногласия. Это обстоятельство в известной мере может быть объяснено неоднородным составом больных в исследуемых группах.

Так, Поллак с соавторами [12] дает заключение о невысокой эффективности ретардированного лиогена, основываясь на наблюдениях за лечением 17 больных с диагнозами шизофрении, олигофрении, инволюционный психоз. Несмотря на применение апробированных методических приемов (слепой метод, исключение плацебо — позитивной группы больных), оценка, данная препарату, не является убедительной ввиду «пестроты» подбора нозологических форм. Недостаточная обоснованность выводов автора усугубляется, кроме того, отсутствием каких-либо психопатологических характеристик изученных больных.

В противоположность этим негативным выводам большинство других исследователей в целом положительно оценивают результаты применения ретардированного лиогена.

В двух последовательных работах 1965 и 1967 гг. Раварис и соавторы [8, 9], основываясь на результатах исследования, проведенного на высоком методическом уровне и при подборе сравнительно однородной группы больных, приходят к выводу, что парентеральное введение ретардированного лиогена один раз в две недели в дозах 12,5—50 мг может оказаться эффективным у больных хронической шизофренией в смысле сохранения у них состояния ремиссии. К такому же заключению приходит еще ряд авторов, изучавших эффективность препарата в сходных условиях [2, 7, 13,]. Миллар и Даниел [11] подытожили результаты 6-месячного лечения 40 больных шизофренией с большой давностью заболевания. По их данным у 82% больных, получавших внутримышечно 25 мг ретардированного препарата один раз в две недели, удалось не только сохранить состояние улучшения, вызванное предшествовавшим приемом нейролептиков, но и у большей части больных добиться дальнейшего регресса психотических симптомов.

По данным Хсу с соавторами [10], проводивших лечение 55 больным, большинство из которых страдали «различного типа шизофреническими реакциями», у 23 были получены положительные результаты на дозах 12,5—25 мг внутримышечно два раза в месяц. Особенно чувствительными к препарату оказались больные с бредом, галлюцинациями и аутизмом.

В каждой работе, касающейся применения ретардированного лиогена, указывается на больший или меньший процент (максимально 75% больных) неврологических побочных эффектов. Их характеристика и клинические проявления не имеют отличий от тех, которые наблюдаются при применении кратковременно действующего лиогена. Интерес заключается в другом. Ряд авторов устанавливает определенные временные границы, когда эти побочные эффекты могут выявиться. Как правило, это 1—5-й день после очередной инъекции [6, 10, 11]. В последующие дни паркинсонические проявления или сглаживались или исчезали полностью. Применение корректоров почти во всех случаях снимало побочные эффекты. В некоторых работах приводятся отдельные случаи, где на субклиническом уровне определялись нарушения барьерной функции печени и микроскопическая гематурия. При отмене дальнейшего лечения эти сдвиги быстро исчезали [10].

Результаты клинического исследования лиогена, касающиеся его антипсихотических, седативных и других свойств, равно как и его показаний к применению, были даны в предыдущей статье. В связи с этим настоящая работа ограничена рассмотрением только тех особенностей ретардированного лиогена, которые непосредственно связаны с его способностью оказывать длительное действие. Таким образом, основной за-

дачей нашего исследования мы считали определение показателей, которые обуславливают предпочтительный выбор этого лекарства для терапии и выявление тех этапов лечения, на которых его применение является наиболее адекватным.

Для этой цели была избрана группа из 23 больных шизофренией (16 мужчин и 7 женщин). Двое из них с недавно возникшим заболеванием, клиническая картина которого определялась параноидным синдромом. У остальных больных (21 больной) давность заболевания была в пределах от 3 до 17 лет (8 больных от 3 до 5 лет, 10 больных от 6 до 10 лет, 2 больных от 11 до 15 лет и 1 больной свыше 15 лет) и характеризовалась прогрессивно текущим процессом в рамках параноидной (15 больных) простой (4 больных) и кататоногепефренной (2 больных) форм. Одиннадцать больных находились в стационаре и 10 лечились амбулаторно в диспансере. Длительность проведенного лечения достигала максимум 6 месяцев. Использовался ампулированный раствор лиогена в кунжутном масле, выпущенный фирмой «ВУК — Golden», в одном мл которого содержалось 12,5 мг вещества. Лекарство вводилось внутримышечно один раз в две недели в дозах от 12,5 до 50 мг. Переход на лечение ретардированным лиогеном производился одномоментно — с определенного дня прием лекарств, принимавшихся до этого больным, прекращался и делалась первая инъекция лиогена. Сохранялись, как правило, лишь корректоры, которые по началу принимались в прежде установленных дозах. Основой для расчета эквивалентных количеств лекарств послужила схема, предложенная Хсу [10], согласно которой 1 мг флюфеназина (лиогена) соответствует по силе своего действия 40 мг хлорпромазина (аминазина) или 10 мг трифлюоперазина (трифтазина). Было принято во внимание указанное ранее соотношение — 5 мг кратковременно действующего лиогена в сутки эквивалентно 25 мг ретардированного лиогена на 2 недели [6].

Применение ретардированного лиогена у больных с острой симптоматикой, не получавших до этого никакого другого лекарства, оказалось неоправданным. Несмотря на минимальное число этих больных, включенных в исследование (2 больных), такой вывод может быть сделан с полным основанием. Он диктуется прежде всего тем, что при наличии ярко выраженной, развивающейся и меняющейся симптоматики, свойственной большей части дебютов психозов, возникает необходимость частой смены дозировок, определяемой лабильной динамикой клинической картины.

Естественно, что двухнедельные интервалы между введениями лекарства не могут удовлетворить этому требованию, и врач лишается необходимой в этих случаях оперативности в

лечении. Наши попытки купировать параноидный синдром у 2-х впервые заболевших и до этого не лечившихся больных оказались неэффективными. Мы вынуждены были отказаться от применения ретардированного лиогена и прибегнуть к назначению нейролептиков, обладающих обычным кратковременным действием.

Остальные наши больные [21 человек] до назначения им ретардированного лиогена имели в той или иной мере стабильную психопатологическую симптоматику и длительное время получали различные нейролептические вещества. В том числе 5 из них лечились лиогеном кратковременного действия.

Эффективность применения ретардированного лиогена

Синдром	Тип ремиссии по Серейскому				Изменение типа ремиссии (эффект лиогена)				Длительность наблюдения
	A	B	C	D	A	B	C	D	
Параноидный (15 больных)		1	2					3	до 1 месяца
			1	3		2	2		до 3 месяцев
			6	2		5	3		до 6 месяцев
Апато-абулический (4 больных)									до 1 месяца
			1				1		до 3 месяцев
				3			3		до 6 месяцев
Кататоно-гебефренный (2 больных)			2					2	до 1 месяца
									до 3 месяцев
									до 6 месяцев
Всего		1	12	8		7	9	5	

Результаты оказались следующими (см. таблицу). У 16 больных (7 стационарных и 9 амбулаторных) в течение 1—4 недель от начала лечения определился положительный эффект. Наряду с той или иной степенью редукции продуктивной психопатологической симптоматики, особенно отчетливо выявился регресс дефицитарных симптомов в плане уменьшения или исчезновения аутизма, повышения активности, расширения круга интересов. Доза ретардированного лиогена, подобранная в соответствии с изложенными выше представлениями об эквивалентных количествах лекарств, у 12 больных

с самого начала оказалась адекватной. У остальных 4, у которых в течение первых двух недель обнаружилась некоторая тенденция к оживлению продуктивных симптомов, доза была повышена в 1,5—2 раза при второй инъекции. У 5 больных (4 стационарных и 1 амбулаторный) смена принимаемых ранее психотропных средств (трифтазин, галоперидол, аминазин) на инъекции ретардированного лиогена привела к ухудшению. В интервале от 1 до 2 недель определилось нарастание психопатологической продуктивности, активировались бредовые идеи, усилились галлюцинаторные переживания, резко обозначились нарушения поведения. Все это протекало на фоне двигательного и в меньшей степени речевого оживления. Повышение дозы при второй инъекции вдвое, а при третьей у 2 больных даже вчетверо, не приведя к сколько-нибудь удовлетворительному регрессу продуктивных симптомов, еще в более выраженной степени обострило клинические проявления. В результате ретардированный лиоген был этим 5 больным отменен, и лечение было признано неэффективным.

Возник вопрос, какие обстоятельства лежали в основе неблагоприятного эффекта? Анализ особенностей психопатологической структуры исследованных больных показал, что обострение клинической картины при переходе на лечение ретардированным лиогеном произошло у тех больных, у которых продуктивная симптоматика была «зашторена», скрыта за фасадом тех проявлений, которые вызывались седативным влиянием ранее принимаемых психотропных средств. Бредовые идеи и галлюцинации не были дезактуализированы, а лишь блокированы снижением общей активности, негативизм и обособленность носили активный и даже в какой-то мере бредовой характер.

В противоположность этому у 16 больных, у которых был получен положительный эффект, клиническая картина определялась скорее дефицитарной симптоматикой, а имевшиеся у них продуктивные симптомы были фрагментарны и не определяли поведения. Высказываемые ими бредовые идеи носили отрывочный, фрагментарный характер, обманы восприятия не имели выраженного чувственного компонента. Больные были вялы, бездеятельны, аутичны, эмоционально тусклы.

Таким образом, стало весьма очевидным, что если лиоген кратковременного действия при почти полном отсутствии седативного влияния обладает сравнительно умеренным антипсихотическим и выраженным энергизирующим действием, то у ретардированного лиогена в силу, по-видимому, растянутости и некоторой неравномерности эффекта антипсихотический компонент в еще большей степени уменьшен за счет возрастания его энергизирующих свойств. В тех случаях, когда продуктивная симптоматика редуцирована и ремиссия достаточно

стабилизирована, антипсихотической активности ретардированного лиогена оказывается достаточно для осуществления контроля. В противном случае назначение этого средства не только не эффективно, но и противопоказано.

У 3 больных, давших хорошие терапевтические результаты, наблюдались некоторые нарушения сна, выразившиеся в затруднении засыпания, снижении глубины и сокращении его времени до 4—5 часов. Субъективно эти нарушения не вызвали беспокойства у больных и не создавали ощущения недостаточного отдыха. Несмотря на это, пришлось прибегнуть к назначению тизерцина на ночь в дозе 6—25 мг, который полностью устранил эти явления.

У 18 больных в процессе лечения возникли псевдопаркинсонические симптомы, которые были совершенно идентичны описанным при исследовании результатов применения кратковременно действующего лиогена. Они хорошо купировались назначением циклодола в дозах от 4 до 16 мг в сутки. У 3 больных, получавших ретардированный лиоген в дозе 12,5 мг на две недели, неврологических побочных эффектов не было. Следует согласиться с уже указанными данными некоторых авторов о максимальном проявлении псевдопаркинсонических расстройств на 1—5 дни после инъекции. Действительно, у наших больных наиболее выраженные побочные эффекты этого рода мы наблюдали в пределах этих сроков. В то же время попытка отмены или значительного снижения доз корректоров, начиная с 7—8 дня после инъекции, приводила к быстрому нарастанию мышечной ригидности, появлению окуломоторных и эксцитомоторных судорог, а также акатизии.

Следует указать, что если переход к лечению ретардированным лиогеном осуществлялся после лечения фенатиазиновыми производными, то предыдущая доза корректоров оказывалась, как правило, недостаточной и ее приходилось в дальнейшем увеличивать, примерно, в 1,5 раза. Сколько-нибудь существенных соматических осложнений мы также не отметили.

Заключение

Подводя итог результатам клинического испытания лиогена, обладающего продленным действием, следует указать, что этот препарат может быть с успехом использован при учете определенных показаний в качестве средства, создающего наиболее приемлемые условия для поддерживающей терапии у больных шизофренией. Не было получено данных, которые бы поставили под сомнение его способность сохранять свое действие в течение двух недель. Дозы в пределах 12,5—50 мг один раз в две недели внутримышечно были достаточными для поддержания достигнутого предыдущим лечением состоя-

ния больных в тех
тельный эффект.
Диапазон показан
заялся более узким по
кратковременного де
мендуван только при
ся достаточно стабил
миссиями. Картина
характеризоваться д
что ретардированны
антипсихотическим
выступает на перед

Препарат оказал
ния в условиях дис
случаях полностью
карств и освобожд
выполнения лекарс

В то же время
относительных нед
две категории: не
тардированных пр
самого лекарства

К первым сле
мического оперир
и своевременного
ре, а также необ
вания корректор
ность того преи
больного от стро

Ко вторым о
хотического вли
ствия.

В итоге след
ного действия
является одной
на современном
ся в таких ле
соотношением
рующего свойс
тивной поддер

1. Parkes C.
 2. Kline N. S.
 3. Burke J. C.
- tion Proceed

ния больных в тех случаях, когда препарат давал положительный эффект.

Диапазон показаний к применению этого лекарства оказался более узким по сравнению с показаниями для лиогена кратковременного действия. Лиоген-ретард может быть рекомендован только при тех состояниях, которые характеризуются достаточно стабилизированными предыдущим лечением ремиссиями. Картина таких ремиссий должна преимущественно характеризоваться дефицитарными симптомами в связи с тем, что ретардированный лиоген еще в меньшей степени обладает антипсихотическим влиянием, а его энергизирующее действие выступает на передний план.

Препарат оказался особенно приемлемым для использования в условиях диспансерного лечения. Его применение в этих случаях полностью снимает вопрос о контроле за приемом лекарств и освобождает больного от тягостного порою для него выполнения лекарственного режима.

В то же время ретардированный лиоген не лишен ряда относительных недостатков, которые могут быть разделены на две категории: недостатки общие для всех современных ретардированных препаратов и те, которые зависят от свойства самого лекарства.

К первым следует отнести отсутствие возможности динамического оперирования дозами на начальном этапе лечения и своевременного вмешательства при неадекватном их подборе, а также необходимость в большинстве случаев использования корректоров. Это последнее значительно снижает ценность того преимущества, которое связано с освобождением больного от строгого медикаментозного режима.

Ко вторым относится сравнительное уменьшение антипсихотического влияния и связанное с этим сужение спектра действия.

В итоге следует указать, что создание препаратов продленного действия представляется несомненно перспективным и является одной из первоочередных задач психофармакологии на современном этапе. Клиническая практика остро нуждается в таких лекарственных веществах, обладающих разным соотношением седативного, антипсихотического и энергизирующего свойств для обеспечения контролируемой и эффективной поддерживающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkes C. M., Brown G. W., Monck E. M. — Brit. med. J., i., 1962, 972
2. Kline N. S., Simpson G. M. — Amer. J. Psychiat., 1964, 120, 1012
3. Burke J. C., High J. P., Laffan R. J., Ravaris C. L. — Federation Proceedings, 1962, 21, 339

4. Ebert A. G. — Federation Proceedings, 1964, 23, 1, 489
 5. Taber R. J., Irwin S., Fox J. A. — Pharmacologist, 1964, 6, 2, 179
 6. Kinross-Wright J., Vogt A. H., Charlamps K. C. — Amer. J. Psychiat., 1963, 119, 80
 7. Kurland A. A., Gruenwald F., Vega L., Witting B. — Current Ther. Res., 1964, 6, 3
 8. Ravaris C. L., Weaver L. A., Brooks G. W. — Dis. Nerv. Syst., 1965, 25, 33
 9. Ravaris C. L., Weaver L. A., Brooks G. W. — Amer. J. Psychiat., 1967, 124, 248
 10. Hsu J. J., Nol E., Martinez M. L., Lessien B., Paragas P. G., Puhac M., Braun R. A. — Dis. Nerv. Syst., 1967, 28, 807
 11. Millar J., Daniel G. R. — Brit. J. Psychiat., 1967, 113, 1431
 12. Pollack S. L., Turlentes T. T., Zocchi A. F. — Amer. J. Psychiat., 1964, 121, 73
 13. Laffan R. J., High B. S., Burke J. C. — J. Neuropsychiat., Aug., 1965
-

Отделение фарм
дитель — проф.
вательского пси
тор — канд. мед
ская больница

Препарат
является одн
ская формул
ко замещени
следующая:
нил/]-пипери
ского иссле
сильное пот
выраженны
действием.
тическое и
ность его,
шенной, в
увеличена
Все это
триседила
шли свое
авторов.
тивность
галопери
ных с ис

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРИСЕДИЛА

Р. Я. Вовин, Л. Б. Браверман, Л. Ф. Костикова

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов) и Ленинградская психиатрическая больница им. Скворцова-Степанова (гл. врач — канд. мед. наук Ф. И. Случевский)

Препарат триседил (триперидол, трифлуперидол, Р-2498) является одним из производных бутирофенона. Его химическая формула, отличающаяся от формулы галоперидола только замещением атома хлора трифторметилловым радикалом, следующая: 4'-флуоро-4-[4-гидрокси-4-/3-трифлуорометилфенил/]-пиперидинбутирофенон. Результаты его фармакологического исследования показали, что он оказывает довольно сильное потенцирующее влияние на барбитураты, обладает выраженным гипотермическим и слабым антигистаминным действием. Было установлено, что триседил имеет адренолитическое и мощное антисеротонинергическое свойства. Токсичность его, по сравнению с галоперидолом, оказалась уменьшенной, в то время как сила фармакологического эффекта увеличена в 2—4 раза [1—8].

Все это позволило обратиться к клиническим испытаниям триседила, которые были начаты с 1960 г. и их результаты нашли свое отражение в работах преимущественно зарубежных авторов. Диври с сотрудниками нашел, что клиническая активность триседила, примерно, в 2 раза превышает активность галоперидола [9]. В тоже время, в других работах, выполненных с использованием психологических и психофизиологических тестов, обнаруживаемая разница в эффектах галоперидола и триседила минимальна [10, 11].

Довольно разноречивы выводы, касающиеся влияния триседила на те или иные психопатологические симптомокомплексы. Некоторые авторы рекомендуют это лекарство как

одно из наиболее эффективных средств при очень широком спектре расстройств, включающем острые состояния возбуждения, разнообразные бредовые и галлюцинаторные синдромы, а также картины, характеризующиеся преимущественно негативной симптоматикой [12—15]. Другие исследователи более сдержаны в оценке столь широких возможностей применения триседила и ограничивают показания лишь некоторыми психопатологическими синдромами. Отмечается очень высокая эффективность этого вещества как при состояниях психомоторного возбуждения в рамках шизофрении [16—19], так и при маниакальных состояниях, возникающих при фазно протекающих психозах [9, 20]. Ряд авторов подчеркивают, что применение триседила у больных с острыми бредовыми состояниями приводит к купированию психопатологических нарушений в сравнительно более короткие сроки, чем при назначении других нейролептических средств [13, 14, 15, 21]. В большинстве работ подчеркивается сравнительно высокая чувствительность к триседилу хронических галлюцинаторных состояний [13, 22, 23] и бредовых проявлений [9, 18, 20, 22, 24]. Холлистер с соавторами настаивают на том, что именно при галлюцинаторных и бредовых синдромах триседил оказывает наиболее активное действие [25].

Дюбуа с сотрудниками, наоборот, считают, что параноидные синдромы сравнительно слабо подвергаются регрессу под воздействием этого препарата [13]. Высоко оцениваются результаты применения триседила при шизофрении в случаях преобладания в клинической картине дефицитарной симптоматики. Многие авторы утверждают, что использование этого лекарства позволяет устранить или ослабить такие симптомы, как аутизм, психомоторную заторможенность, апатию, пассивность. [9, 10, 13, 27—29].

А. А. Ежков [24], изучив результаты лечения триседилом 84 больных шизофренией с различными клиническими картинами, приходит к выводу, что действие препарата во многом определяется его дозами, вариирование которыми позволяет усилить либо антипсихотическое и стимулирующее влияние, либо седативный эффект.

Результаты применения триседила при кататонических и гебефренных состояниях оцениваются сравнительно сдержанно [13, 22]. Сантелла указывает, что при помощи этого лекарства у хронических больных шизофренией с гебефреническими и кататоническими картинами удается добиться лишь такого изменения в состоянии, которое обеспечивает возможность психотерапевтического воздействия [30]. Некоторые авторы свидетельствуют о благоприятных результатах при лечении триседилом психотических состояний при олигофрении [31] и алкогольных психозах [21, 31].

Сроки наступления те
зависимость от длительн
параллели между времен
типокинезии и сроками вы
влияния триседила, котор
недели лечения. Оптима
паст в среднем через чет
при назначении триседил
кататонико-гебефренными в
состояниями с возбужден
вая же инъекция привод
Делей с сотрудниками ука
ства больные с острыми
в ремиссию через две нед
Применявшиеся разли
пределах от 1 до 14 мг.
поприятного эффекта, не
8 мг на сутки при перор
В работах подавляю
указывается на возмож
врологических побочных
ность и сравнительно н
ры, которые использовал
зы триседила [30, 31], в
больших доз ведет к в
явлениям. Варнес с сот
ных 32 вида различных
более часто встречаются
и гипокинезия, судороги
мышц (судороги взора)
врологических побочных
менением корректоров.
Дюбуа с соавторами
у него больных появле
бессонницей ночью и пр
Соматические ослож
них описываются тошн
ства [14, 30], повышени
давления [23], патологи
тестов [17]. Обнаружи
ви: нейтропения с небс
нофилия [9].
Нами использовал
фирмой «Геден Рих
0, 25 мг активного ве
сутки. Максимальная
ной, была 22,5 мг в
12 Зак. 448

Сроки наступления терапевтического эффекта ставятся в зависимость от длительности заболевания [31]. Проводятся параллели между временем наступления экстрапирамидной гипокинезии и сроками выявления полного антипсихотического влияния триседила, которые обнаруживаются к концу первой недели лечения. Оптимальный терапевтический эффект наступает в среднем через четыре недели [10, 14, 30, 32]. Однако, при назначении триседила больным с бурно протекающими кататоно-гебефренными возбуждениями, острыми бредовыми состояниями с возбуждением, страхом, напряженностью первая же инъекция приводила к купированию состояния [24]. Делей с сотрудниками указывает, что с помощью этого лекарства больные с острыми бредовыми состояниями выходили в ремиссию через две недели [21].

Применявшиеся различными авторами дозы колеблются в пределах от 1 до 14 мг. Чаще всего удавалось добиться благоприятного эффекта, не превышая количества лекарства в 8 мг на сутки при пероральном приеме [10, 14, 22, 30].

В работах подавляющего большинства исследователей указывается на возможность возникновения различных неврологических побочных расстройств. На слабую их выраженность и сравнительно низкую частоту указывают те авторы, которые использовали в своих исследованиях малые дозы триседила [30, 31], в то время, как применение средних и больших доз ведет к выраженным псевдопаркинсоническим явлениям. Варнес с сотрудниками [17] наблюдал у 10 больных 32 вида различных неврологических проявлений. Наиболее часто встречаются такие феномены как акатизия, гипер- и гипокинезия, судороги шейно-язычно-лицевых и глазничных мышц (судороги взора) [9, 16, 17, 18, 22]. Почти все случаи неврологических побочных эффектов успешно купировались применением корректоров.

Дюбуа с соавторами описывает у многих из лечившихся у него больных появление дневной сонливости сочетавшейся с бессонницей ночью и профузный пот в первые дни лечения [13].

Соматические осложнения были сравнительно редки. Среди них описываются тошнота и желудочно-кишечные расстройства [14, 30], повышенная саливация [22], падение кровяного давления [23], патологические сдвиги в некоторых печеночных тестах [17]. Обнаруживались случаи изменения формулы крови: нейтропения с небольшим лимфоцитозом [21], легкая эозинофилия [9].

Нами использовался препарат, выпущенный венгерской фирмой «Гедеон Рихтер» в форме таблеток, содержащих 0,25 мг активного вещества. Начальная доза 0,25—0,75 мг в сутки. Максимальная доза, которую получал лишь один больной, была 22,5 мг в сутки. Дозы остальных больных распреде-

лялись в диапазоне от 2 до 17 мг. Увеличение доз в начальный период лечения не превышало 0,75 мг за сутки.

Для проведенного нами исследования была избрана группа из 35 больных (28 мужчин и 7 женщин) шизофренией и маниакально-депрессивным психозом. Распределение по диагнозам и синдромам дано в таблице. Давность заболеваний была следующей: от 1 года до 2 лет — 4 больных, от 3 до 5 лет — 18 больных, от 6 до 10 лет — 9 больных, свыше 10 лет — 4 больных.

Результаты применения триседила

Диагноз	Синдромы	Количество больных	Полное устранение	Улучшение	Незначительное улучшение	Без эффекта	Отношение * случаев успешной к неэффективной терапии	Средняя длительность лечения (дни)	Диапазон применявшейся дозы
Шизофрения	Апато-абулический	8	—	3	4	1	3/5	60	4—11,5
	Параноидный	10	—	4	5	1	4/6	105	6—22,5
	Кататоно-гебефренический	5	—	—	2	3	0/5	92	8,5—17
	Маниакальный	6	2	2	1	1	4/2	68	2—8,25
МДП	Маниакальный	6	3	2	—	1	5/1	71	3,5—12
	Всего	35	5	11	12	7	16/19		

* Числитель: полное устранение + улучшение, знаменатель: незначительное улучшение + отсутствие эффекта.

Анализ результатов применения триседила велся по двум основным группам. Первую из них составляли больные шизофренией с непрерывным течением процесса (23 больных), которые по своей клинической картине принадлежали к простой, параноидной и кататоно-гебефренической формам. Все они, за исключением двух больных, имели большую давность заболевания (не менее 5 лет) и, наряду с продуктивной психопатологической симптоматикой, обнаруживали ту или иную степень выраженности характерных дефицитарных проявлений: перед назначением триседила каждый больной длительное время активно лечился нейролептическими средствами (галоперидол, трифтазин, межептил), с помощью которых не было получено сколько-нибудь ощутимого эффекта. Таким об-

разом, перевод этой группы больных на лечение триседилом, давал возможность получения некоторых ориентировочных данных о сравнительной активности исследуемого лекарства с рядом других психотропных средств.

Регресс симптомов у больных с простой формой шизофрении, основу клинической картины которых составлял апато-абулический синдром, следовал по пути смягчения и устранения апатии, негативизма, двигательной вялости. Они становились более активными, начинали устанавливать контакты с соседями по палате, включались в жизнь отделения и трудотерапию. Заметно расширялся круг интересов, появлялись элементы заботливого отношения к близким, делались попытки планировать будущее. Наряду с ослаблением выраженности дефицитарных симптомов, в той или иной степени регрессировали и отрывочные продуктивные проявления в виде синдрома Кандинского-Клерамбо, бредовых идей, формальных расстройств мышления и пр. В тоже время, хотя продуктивные синдромы, существовавшие в рамках простой формы, и обнаруживали выраженную тенденцию к ослаблению, наилучшие результаты были получены у больных с клинической картиной, характеризовавшейся «чистым» апато-абулическим синдромом. Время наступления положительного эффекта лечения оказалось наиболее ранним по сравнению с остальными больными шизофренией с непрерывным течением. Обычно через 10—15 дней от начала приема лекарства удавалось зарегистрировать первые благоприятные сдвиги в клинической картине. Максимальный терапевтический эффект достигался в большинстве случаев к исходу первого месяца лечения и, как правило, далее не прогрессировал, несмотря на различные изменения дозировок. Оказалось, что увеличение доз свыше 5—6 мг в сутки не влечет за собой улучшения в психопатологическом состоянии, но усиливает лишь моторные проявления псевдопаркинсонического синдрома. Выявилось, что наиболее адекватными дозами для получения преимущественно энергизирующего эффекта, необходимого апато-абулическим больным, являлись приемы по 2—6 мг лекарства в сутки. Из 8 больных с этим синдромом, в результате проведенного лечения (см. таблицу) у трех было получено такое улучшение в состоянии, которое позволило выписать их из стационара. У 4 больных состояние было улучшено до степени, которая дала возможность применить к ним методы восстановительной терапии.

Больные с параноидным синдромом в процессе лечебного регресса проделывали обычные, уже описанные одним из нас ранее, этапы терапевтических преобразований, наблюдаемые при применении нейролептических средств [33, 34]. Прежде всего устранялось аффективное напряжение, затем постепенно

Средняя длительность лечения (дни)	Диапазон применявшихся доз
60	4—11,5
105	6—22,5
92	8,5—17
68	2—8,25
71	3,5—12

блекли и дезактуализировались бредовые и галлюцинаторные переживания, появлялось то или иное понимание болезни, отделение личности от переживаний, связанных с наличием психопатологических феноменов. Из 10 больных с параноидным синдромом у 4 было получено почти полное устранение болезненных проявлений. Сохранились лишь эпизодические, в значительной мере редуцированные проявления идеаторных автоматизмов с тенденцией к бредовому их истолкованию. У 5 больных галлюцинаторно-бредовая симптоматика поблекла, утратила доминирующий характер и в значительно меньшей степени стала определять поведение больных. У одного больного, в психопатологических проявлениях которого преобладали преимущественно вербальные псевдогаллюцинации, добиться эффекта не удалось.

Время появления первых терапевтических сдвигов у этих больных было несколько большим, чем у предыдущих и равнялось 20—30 дням. Максимальный терапевтический эффект достигался в разные сроки, укладывающиеся в пределы от 2 до 3,5 месяцев. Эффективные дозы для этих больных также были сравнительно больше по сравнению с теми, которые применялись апато-абулическим больным и равнялись 8—12 мг.

Результаты лечения триседилом больных с кататоно-гебефреническим синдромом оказались мало обнадеживающими. Из 5 этих больных лишь у двоих удалось добиться некоторого смягчения поведенческих проявлений, незначительного улучшения продуктивного контакта. Действие лекарства сказывалось преимущественно на двигательных проявлениях и практически не оказывало влияния на расстройства аффективности. Такие мало удовлетворительные результаты были получены несмотря на применение сравнительно больших доз триседа (8,5—17 мг в сутки) и большую длительность лечения. Если и происходили указанные выше сдвиги в состоянии, то они обнаруживались в пределах первого месяца от начала приема препарата.

Помимо больных с прогрессивно текущим шизофреническим процессом, триседил назначался 12 больным с маниакальными состояниями, 6 из них страдали циркулярной формой шизофрении, остальные — маниакально-депрессивным психозом. Все они в прошлом перенесли не менее одного маниакального приступа или фазы. Непосредственно перед назначением триседа 9 больных получили аминазин, трифтазин или галоперидол, но существенных изменений в их состоянии не произошло за исключением той или иной степени снижения двигательной активности. Последовательность регресса психопатологической симптоматики, наблюдавшаяся у тех и у других больных, имела некоторую общность. Она заключалась в том, что в начале устранялось двигательное возбуждение,

налаживался сон, уменьшалась словесная продукция. Затем редуцировались внешние проявления маниакального аффекта, его мимические и пантомимические компоненты, снижалась отвлекаемость, мышление становилось более последовательным и детерминированным. В случаях наиболее полного регресса дольше всего сохранялся повышенный фон настроения, который практически почти не реализовался ни в поведении, ни в высказываниях больных. Отличия, наблюдаемые в картине регресса у больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, заключались в меньшей гармоничности разворачивающихся явлений у первых. У больных шизофренией в процессе терапии могло наблюдаться расслоение синдрома, при котором на передний план начали выступать то чисто маниакальные нарушения, то гетерогенная симптоматика. У двух больных, у которых применение триседила оказалось неэффективным, в прежнем объеме сохранились имевшиеся в исходной картине обманы восприятия, несмотря на некоторое снижение у одного из них собственно маниакальной симптоматики.

Дозы триседила были сравнительно небольшими. Большая часть больных с благоприятными результатами лечения принимала в сутки 2—4 мг. Оптимальный эффект лечения, если он наступал, наблюдался обычно в период от 2 до 2,5 недель от начала терапии. Отмену препарата после устойчивого исчезновения психопатологической симптоматики следовало проводить медленно и осторожно, т. к. в противном случае возникала опасность быстрого восстановления прежней клинической картины. Наиболее четким показателем необходимости уменьшения дозировок являлось возникновение седативного эффекта, выражавшегося в нарастании вялости, значительном снижении моторной активности, увеличении часов ночного сна и сонливости днем. Однако и в этом случае уменьшение дозы должно было происходить с интервалами в 3—4 дня и не более чем на 0,5—0,75 мг за этот период.

У всех 35 больных в процессе лечения наблюдались те или иные псевдопаркинсонические проявления. У большей части больных (23 больных) обнаруживались дискинетические расстройства в виде эксцитомоторных судорог. У 8 — мы имели возможность наблюдать проявления акатизии. У остальных трех характер проявлений был смешанным и представлял из себя сочетание акинетических феноменов с периодически возникающими редуцированными проявлениями акатизии. У нас не было случаев, когда с помощью корректоров не удавалось бы устранить или смягчить до приемлемого уровня эти побочные эффекты.

Соматических осложнений мы не наблюдали. Следует отметить, что не было зарегистрировано сколько-нибудь

значительного снижения артериального давления, хотя сравнительно часто фиксировалась тахикардия, достигающая до 120—130 ударов в минуту.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что триседил является высоко эффективным психотропным средством и может быть рекомендован для лечения ряда психопатологических состояний. Наличие у этого препарата мощного антипсихотического свойства, а также способность к энергизирующему и антиманиакальному влиянию обеспечивает получение хороших терапевтических результатов в случаях прогрессивно протекающих параноидной и простой формы шизофрении, а также при маниакальных состояниях в рамках аффективного психоза и шизофрении. Анализ результатов лечения группы больных шизофренией с большой давностью заболевания и терапевтически резистентной клинической картиной показал, что триседил является более эффективным средством по сравнению с многими другими нейролептиками (аминазин, трифтазин, мажептил, галоперидол).

Этот препарат выгодно отличается от других нейролептиков также и по характеру субъективного восприятия его действия. Многие больные при отмене предыдущего лекарства и переводе на прием триседила отмечали исчезновение чувства связанности, придавленности, появление своеобразного облегчения. Эти ощущения не исчезали даже при значительном нарастании псевдопаркинсонических феноменов. Побочные эффекты, наблюдаемые при использовании этого препарата, не выходят за рамки тех проявлений, которые стали привычными для любого клинициста и успешно купируются корректорами. Соматические осложнения редки и не опасны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janssen P. — *Arzneimittel — Forsch*, 1961, 11, 819
2. Janssen P. — *Encéphale*, 1962, 51, 582
3. Buchel L., Levi J., Tissier M. — *Therapie*, 1962, 17, 1054
4. Sivadjian J., Vautrin M., Matge H. — *Therapie*, 1963, 18, 1279
5. Cession A., Fossion M., Dresse A. — *C. R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 2452
6. Dresse A., Servais M., Lecomte J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 386
7. Mueller H., Warnes H. — В кн.: *Les Butyrophenones en psychiatrie*. Guebec, 1964, p. 29.
8. Soep H., Janssen P. — *Biochem. Pharmacol.*, 1961, 7, 81
9. Divry P., Bobon J., Collard J. — *Acta neurol. belg.*, 1960, 5, 465
10. Marjerrison G., Grychuk W., Varsanyi E. — *Canad. Psych. Ass. Journ.*, 1966, 11, 1, 26
11. Yean A., Lidsky A., Ban T., Lehmann H. — *Guebec Psychopharm. Research Ass.*, 1964, 38

12. Delay J., Deniker P. — *Paris*, 1961, 210
13. Dubois C., Dick P. — *chenschr.*, 1963, 93, 45, 160
14. O'Reilly P., O'Rega
15. Gross H., Kaltenb
16. Collard J. — *Rev. can*
17. Warnes H., Lee H.
18. Bueno J. — *O Hospita*
19. Della Rovere M.,
20. Levi P. — *Riv. sper. F*
21. Delay J., Pichot P.
22. Medeiros T. — *Neur*
23. Madalena J. — *O H*
24. Ежков А. А. — *Жур*
25. Hollister L., Ove
26. Gallant D., Bish
27. Maccagnani G.,
28. Rosadini G., G
29. Fof W., Cobble
30. Santaella A. —
31. Royer R. — *Rass.*
32. Keitel P. — *Medi*
33. Вовин Р. Я. —
34. Вовин Р. Я. —

12. Delay J., Deniker P. — Methodes chimiotherapiques en psychiatrie, Paris, 1961, 210
 13. Dubois C., Dick Pà, Rey-Bellet J. — Schweiz. Mediz. Wochenschr., 1963, 93, 45, 1600
 14. O'Reilly P., O'Regan J., Lioanag E. — Dis. Nerv. Syst., 1964, 25, 221
 15. Gross H., Kaltenbäck E. — Wien. Mediz. Wochenschr., 1966, 116, 998
 16. Collard J. — Rev. canad. Biol., 1961, 20, 465
 17. Warnes H., Lee H., Ban T. — В кн.: Les Butyrophénones en psychiatrie. Quebec, 1964, 100
 18. Bueno J. — O Hospital, 1965, 67, 5, 1035
 19. Della Rovere M., Varraso A. — Riv. sper. Freniat., 1962, 86, 252
 20. Levi P. — Riv. sper. Freniat., 1962, 86, 1
 21. Delay J., Pichot P., Lempérière T., Bailly R. — Presse méd., 1962, 70, 2147
 22. Medeiros T. — Neurobiol., 1965, 28, 1, 59
 23. Madalena J. — O Hospital, 1965, 68, 2, 279
 24. Ежков А. А. — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1968, 68, 9, 1394
 25. Hollister L., Overall J., Bennet J. — Amer. J. Psychiat., 1965, 122, 96.
 26. Gallant D., Bishop M., Timmons E. — Curr. Ther. Res., 1963, 5, 463
 27. Maccagnani G., Albonettig G. — Riv. di Neuropsychiat., 1961, 7, 33
 28. Rosadini G., Giannioti G., Rosadini I. — Riv. di Neuropsychiat., 1961, 7, 75
 29. Fof W., Cobble I., Clos M. et al. — Curr. ther. Res., 1964, 6, 409
 30. Santaella A. — Folha Médica, 1965, 50, 5, 313
 31. Royer R. — Rass. Studi Psychiat., 1965, 54, 369
 32. Keitel P. — Medizinische Welt, 1963, 26, 1380
 33. Вовин Р. Я. — В кн.: Вопр. психиатрии и невропатологии Л. 1964, 10, 278
 34. Вовин Р. Я. — В кн.: Вопр. психиатрии и невропатологии Л. 1959, 6, 247
-

О РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ ФЕНИБУТОМ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н. А. Авдонина, А. С. Борисова и Л. Д. Никольская

Казанский городской невропсихиатрический диспансер им. В. М. Бехтерева
(гл. врач — И. Д. Биргер) Научный руководитель — проф. В. С. Чуд-
новский

Фенибут — новый психотропный препарат транквилизирующего действия, синтезированный на кафедре органической химии Педагогического института им. Герцена. По своему химическому составу он представляет собой фенильное производное аминomásляной кислоты (ГАМК), являющейся естественным продуктом обмена мозга. Согласно имеющимся в литературе данным (Т. Я. Хвиливицкий, Р. А. Хаунина, И. П. Лапин и др.) применение фенибута показано в качестве мягко действующего успокаивающего средства при бессоннице, состояниях внутреннего напряжения, тревоги, приступообразных расстройствах настроения с раздражительностью, встречающихся в рамках различных нервно-психических и внутренних болезней. Достоинством препарата является возможность его парентерального введения.

Под нашим наблюдением находилось 46 больных различными психическими заболеваниями, получавших лечение фенибутом. Лечение проводилось на базе Казанского городского невропсихиатрического диспансера им. В. М. Бехтерева. 25 больных получали лечение в амбулаторных условиях, 21 — в стационаре диспансера. Препарат применялся как в виде таблеток, так и в растворе для внутривенных и внутримышечных инъекций.

Учитывая транквилизирующий эффект фенибута, мы выбрали для лечения группу больных с преобладанием в картине заболевания эмоциональных расстройств (различные варианты депрессивного синдрома, тревога, раздражительность и т. п.). Распределение больных по нозологическим формам и результаты лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты лечения фенибутом при различных нозологических формах

Диагноз болезни	Эффективность лечения		Количество больных
	улучшение	без эффекта	
Инволюционная депрессия	1	8	9
Неврозы (неврастения, истерический невроз, невроз навязчивых состояний)	4	3	7
Реактивная депрессия	5	—	5
Психопатия, состояние декомпенсации	1	—	1
Циклотимия, депрессивная фаза	—	2	2
Шизофрения, параноидная форма	—	1	1
Хронический алкоголизм, синдром похмелья	—	3	3
Эпилепсия с изменением личности	3	2	5
Церебральный атеросклероз с психическими расстройствами	1	6	7
Прочие органические заболевания головного мозга с психическими нарушениями	3	3	6
Всего	18	28	46

Как видно из таблицы, наиболее высокие результаты лечения наблюдались у больных реактивной депрессией. Фенибут назначался им в дозе 400—800 мг в день в течение 30—60 дней. Все 5 больных в процессе лечения обнаружили общее улучшение самочувствия, повышение настроения, уменьшение тревожности.

Все 7 больных, страдающих неврозами, до начала лечения фенибутом получали элениум. С отменой последнего у них наступало ухудшение самочувствия. Фенибут назначался больным в дозе 600—750 мг в сутки в течение 16—60 дней в виде таблеток или внутривенных инъекций. После начала лечения у 4 больных, страдавших неврастенией и истерическим неврозом, наступило улучшение состояния, проявлявшееся в уменьшении раздражительности, плаксивости; больные становились спокойнее и отмечали у себя при этом некоторую вялость, сонливость, чем они, впрочем, не особенно тяготились. У двух из числа этих больных достигнутое улучшение состояния было нестойким — через 30—40 дней после окончания лечения восстанавливалась прежняя картина болезни. Наконец, у 3 больных с наиболее упорным течением невроза, в том числе у одного больного с неврозом навязчивых состояний, эффекта от лечения не было.

Из 6 больных с церебрастеническим синдромом, возникшим в связи с органическим поражением головного мозга различной этиологии (инфекционная, травматическая энцефалопатия, энцефалопатия неясного генеза) у трех наблюдался положительный эффект лечения в виде смягчения эмоциональной неустойчивости, повышения настроения. Курс лечения у них продолжался 10—30 дней при суточных дозах препарата 400—600 мг.

Положительные результаты лечения фенибутом наблюдались и в группе больных эпилепсией с длительным течением болезни (до 10 и более лет) и выраженным изменением личности. Это относится в первую очередь к больным так называемой генуинной эпилепсией, аффективно напряженным, с периодически возникающими состояниями дисфории. У всех трех таких больных, получавших фенибут по 600 мг в сутки в течение 2,5—4 месяцев, наступило некоторое улучшение состояния. Колебания настроения у них стали менее выраженными, больные предъявляли меньше жалоб, в меньшей степени у них проявлялась раздражительность и конфликтность. У двух же больных симптоматической эпилепсией лечение не дало положительных результатов.

В остальных группах больных эффект от лечения фенибутом был незначительным или отсутствовал. Так, из 9 больных инволюционной депрессией и 7 больных с церебрастеническим синдромом в связи с атеросклерозом сосудов головного мозга небольшое и нестойкое улучшение состояния наступило лишь в двух случаях заболевания. Не было отмечено положительных результатов при лечении больных шизофренией и циклотимией, а также при синдроме похмелья у больных хроническим алкоголизмом.

Анализ результатов лечения в группах больных с различными психопатологическими симптомами и синдромами, доминирующими в картине болезни, показывает, что чаще всего положительные терапевтические результаты наблюдались у больных, у которых преобладали явления эмоциональной лабильности, а также тревожно-депрессивные и астено-депрессивные состояния (табл. 2).

Следует отметить некоторые осложнения и побочные действия фенибута, наблюдавшиеся нами у ряда больных в процессе лечения этим препаратом. Так, больные, которым фенибут вводился парентерально, жаловались на болезненность в области внутримышечных инъекций или по ходу сосудов при внутривенных вливаниях несмотря на то, что раствор препарата перед введением разводился физиологическим раствором или раствором новокаина в соответствии с инструкцией. У ряда больных после введения фенибута возникала тошнота или позывы на рвоту, резкая слабость. У одной больной с ин-

волюционной депрессии
чувство удушья. В
начала лечения и
или его отмены. У
бутом в дозе 500
препарата возник
диагностирован т
и соответствующе

Результаты л

Синдро

Тревожно-депрессив
Астено-депрессивны
Навязчиво-депресс
сивно-параноидны
Явление эмоциональ
Психомоторное воз
Дисфории
Вербальный галлю
Синдром похмелья

1. Легкий
наиболее отчет
тивными псих
картине болез
возжно-депрес
2. Осложн
том чаще вс
инъекций пр
чезают после

волюционной депрессией появились боли в области сердца и чувство удушья. Все эти явления возникали на 3—7-й день от начала лечения и проходили после снижения доз препарата или его отмены. У одной больной на 26-й день лечения фенибутом в дозе 500 мг в сутки при внутримышечном введении препарата возникла желтуха. Консультантом-терапевтом был диагностирован токсический гепатит. После отмены фенибута и соответствующего лечения все явления гепатита исчезли.

Таблица 2

Результаты лечения фенибутом при различных синдромах

Синдром	Эффективность лечения		Количество больных
	улучшение	без эффекта	
Тревножно-депрессивный	3	3	6
Астено-депрессивный	3	5	8
Навязчиво-депрессивный и депрессивно-параноидный	2	5	7
Явление эмоциональной лабильности	6	4	10
Психомоторное возбуждение	2	5	7
Дисфории	2	2	4
Вербальный галлюциноз	—	1	1
Синдром похмелья	—	3	3
Всего	18	28	46

Выводы

1. Легкий транквилизирующий эффект лечения фенибутом наиболее отчетливо проявляется при лечении больных с реактивными психическими заболеваниями и при преобладании в картине болезни явлений эмоциональной лабильности, тревожно-депрессивного и астено-депрессивного состояний.

2. Осложнения и побочные эффекты при лечении фенибутом чаще всего проявляются в виде болезненности в местах инъекций препарата и диспептических явлений; последние исчезают после снижения доз или отмены препарата.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНИБУТА (ФЕНИГАМЫ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

Р. П. Бондарев, Ю. Г. Зубарев

Отделение сосудистых и инволюционных психозов (руководитель — проф. Е. С. Авербух) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Медикаментозное лечение психически больных позднего возраста активными фармакологическими средствами встречает ряд трудностей, особенно часто выявляющихся при использовании психотропных препаратов. Это объясняется как особенностями «возрастной почвы», так и наличием многочисленных в старости сопутствующих соматических заболеваний, способствующих своеобразному реагированию организма старого человека на все виды биологического воздействия вообще. В таких условиях ограничивается возможность применения, в частности, препаратов фенотиазинового ряда, могущих вызывать резкие дисциркуляторные расстройства (аминазин, пропазин). Менее опасные в этом отношении пиперазиновые производные фенотиазина (трифтазин, мажептил) приводят к развитию крайне нежелательных нарушений в двигательной сфере в рамках так называемого «нейролептического синдрома». К наиболее частым расстройствам подобного типа следует отнести гипокинезию и дискинезии. Первая, нарастая на уже имеющуюся в старости «физиологическую» обездвиженность, ведет, в свою очередь, к застою кровообращения, дефициту в системе дыхания на почве недостаточной легочной вентиляции и т. д. Дискинезии же, особенно в форме внезапно развивающихся двигательных эксцитомоторных кризов (тасикинезия, акатизия) менее часты, но зато более опасны, так как нередко ведут к угрожающей жизни декомпенсации сердечно-сосудистой системы (кризы, коллапсы, ишемии и инфаркты миокарда и т. п.). Возможность предупреждения

этих неврологических расстройств путем раннего профилактического назначения корректоров у пожилых больных заметно суживается из-за того, что препараты атропинового ряда сами по себе могут вызывать острые психотические состояния, чаще всего делириозноподобные. Таким образом, создается постоянная опасность возникновения порочных кругов при решении неотложных терапевтических задач в случаях применения большинства вошедших в практику психотропных средств. Клиническая значимость этих расстройств, тяжесть и длительность их течения и устойчивость к лечению позволяют отнести с полным основанием весь комплекс у данной возрастной группы не к побочным эффектам, а к осложнениям психофармакотерапии.

Несмотря на указанные неблагоприятные побочные эффекты, препараты типа аминазина и галоперидола применяются у ослабленных пожилых по жизненным показаниям, например, в случаях резкого психомоторного беспокойства, однако со значительной степенью риска для больных. Все это заставляет искать в ряду психотропных средств новые, отличающиеся достаточной мягкостью действия, но в то же время эффективно влияющие на психоз в целом и его основные синдромы. В этом смысле заслуживает внимания отечественный препарат фенибут (фенигама).

Впервые фенибут был применен в психиатрической клинике с обнадеживающими результатами Т. Я. Хвиливицким, В. П. Беляевым и М. Я. Колесниковой [1].

М. Н. Бобровская, И. П. Лапин и Ю. Я. Тупицин исследовали возможности лечебного использования фенибута у больных неврозами [2].

Последующие работы уточняли показания для лечения этим препаратом [3]. Выяснилось, что фенибут может быть полезен при ряде расстройств вне зависимости от нозологической природы процесса, а именно: при ощущении внутренней напряженности, гиперстенических реакциях, страхе и ажитации, при депрессии и, наконец, психомоторном возбуждении. Таким образом, суммарный эффект действия производных ГАМК, предварительно оцененный психофармакологами как транквилизирующий [4—6], полностью подтвердился в клинике. В рамках, так называемой, «двухполюсной» классификации нейролептиков [7, 8] фенибут относится к средствам, вызывающим прежде всего транквилизирующее действие без заметного влияния на продуктивные психотические симптомы синдрома [9]. По литературным данным, физиологической основой клинической эффективности ГАМК является ее способность вызывать синаптическое торможение, не связанное, однако, с влиянием на центральные и периферические холинэргические и адренэргические системы [3, 7].

Видимо, такой особенностью фармакологического действия препарата объясняется, в частности, отсутствие указаний об отрицательном влиянии фенибута на сосудистый тонус и колебания артериального давления. При назначении терапевтических доз препарата не отмечена также его способность вызывать токсическое действие и аллергические расстройства. Более того, он считается наиболее мягко действующим веществом из числа других производных ГАМК, например, по сравнению с оксибутиратом натрия [3].

Задача настоящего исследования состояла, во-первых, в том, чтобы еще раз уточнить синдромы и отдельные психотические состояния у больных позднего возраста, больше всего поддающиеся терапии фенибутом. Во-вторых, представляло большой интерес выяснить переносимость этого препарата больными преклонного возраста и отметить возможные расстройства в рамках так называемой «клиники терапии». Важно было также проследить способность фенибута потенцировать действие нейролептиков и снотворных, что впервые было отмечено в клинике, руководимой Т. Я. Хвиливицким. Подобные указания имеются и в работах других авторов как клиницистов [3], так и фармакологов [10—11]. Специальное внимание уделялось определению эффективности фенибута в чистом виде и в сочетаниях с другими фармакоагентами в качестве средства купирования психомоторного возбуждения у пожилых больных.

В соответствии с поставленными задачами было проведено лечение фенибутом 58 психически больных в возрасте от 48 до 87 лет, из них старше 60 лет было 50 человек. Всего в группе было 48 женщин и 10 мужчин.

Распределение больных по диагнозам и синдромам выглядело следующим образом: страдающих сосудистыми заболеваниями головного мозга (гипертония, атеросклероз) с психическими нарушениями было 39, с эндогенными депрессиями в старости и инволюционной меланхолией — 12, маниакально-депрессивный психоз диагностировался у четырех и сенильный психоз — у трех больных. Перечень синдромов, при которых у больных исследуемой группы назначался фенибут, приводится в таблице (стр. 192).

Давность заболевания для большинства больных определялась сроками свыше 5 лет. Прогрессирующим течением психоза было у 23 человек, у 20 — стационарным и у 15 человек — ремиттирующим.

В отношении методики применения фенибута были использованы уже имеющиеся рекомендации (Р. А. Хаунина, Т. Я. Хвиливицкий). Одни и те же больные на разных этапах лечения получали фенибут как парентерально, так и внутрь. Лечение, как правило, начиналось с внутримышечных инъек-

ний с постепенным
возможность наращивания
Диапазон дозировок
от 2 до 6 мл 2,5-проц.
цы до 3-х раз в сутки.
парата на прием дост
зависело от особенностей
5—7 днями. В качес
по 0,25 г дважды — п
средственно перед сн
Общая длительность
ляла от 1—2 недель
жительными сроками
фенибут использовал
возбуждения и оказ
При этом он назнача
с последующим п
дней.

39 больных в к
беспокойства, снот
страха и тревоги п
ловек по тем же п
с другими психотр
Особенности со
ных исследуемой
ческой болезни) д
реакции сердечно
дение первых до
нему. С этой це
риального давл
зателей у кажд
инъекции.

В дальнейшем
ние всего курса
значения лечен
исследование.

12 больным
электроэнцефа
биоэлектрическ
воздействия).
ренней напряж
туды и регуля
генерализован
ЭЭГ получен
Изменения
средственно

ций с постепенным переводом на прием внутрь, причем производилось наращивание дозировок согласно указаниям на возможность формирования явлений толерантности к препарату. Диапазон дозировок при парентеральном введении колебался от 2 до 6 мл 2,5-процентного раствора одномоментно в мышцы до 3-х раз в сутки. При назначении внутрь количество препарата на прием достигало 1—1,5 г. Время наращивания доз зависело от особенностей случая, но обычно ограничивалась 5—7 днями. В качестве снотворного фенибут давался внутрь по 0,25 г дважды — первый раз за 1 час до сна, затем непосредственно перед сном.

Общая длительность курсового лечения препаратом составляла от 1—2 недель до 1,5 месяцев. Сравнительно непродолжительными сроки лечения были чаще в тех случаях, когда фенибут использовался с целью купирования психомоторного возбуждения и оказывал быстрый терапевтический эффект. При этом он назначался, как правило, внутримышечно, иногда с последующим приемом внутрь в течение нескольких дней.

39 больных в качестве средства купирования моторного беспокойства, снотворного и транквилизатора при синдромах страха и тревоги получали только фенибут. Остальные 19 человек по тем же показаниям лечились фенибутом в сочетании с другими психотропными и снотворными препаратами.

Особенности соматического состояния большинства больных исследуемой группы (наличие атеросклероза, гипертонической болезни) диктовали необходимость тщательного учета реакции сердечно-сосудистой системы на парентеральное введение первых доз препарата и последующей адаптации к нему. С этой целью фиксировались исходные данные артериального давления и частоты пульса с проверкой этих показателей у каждого больного через 15, 30 и 45 минут после инъекции.

В дальнейшем артериальное давление измерялось в течение всего курса лечения 2 раза в день. Всем больным до назначения лечения производилось электрокардиографическое исследование.

12 больным в процессе лечения фенибутом проводилась электроэнцефалография (фоновая и реактивные изменения биоэлектрической активности в ответ на световые и звуковые воздействия). С исчезновением у больных тревожности и внутренней напряженности на ЭЭГ отмечалось увеличение амплитуды и регулярности альфа-ритма, а у некоторых — появление генерализованной гиперсинхронности его. Такие же изменения ЭЭГ получены у больных молодого и среднего возраста [7].

Изменения психического состояния фиксировались непосредственно после инъекции препарата в первые минуты и

часы, и далее учитывалась динамика психопатологической картины в процессе лечения в целом.

Сводные данные по эффективности лечения фенибутом исследованных больных представлены в таблице.

Эффективность лечения больных фенибутом в зависимости от основного психопатологического синдрома

Синдром или состояние	Эффективность					Отношение случаев успешной к малоэффективной терапии
	кол-во больных	устранение симптома	значительное улучшение	незначительное улучшение и отсутствие эффекта	ухудшение	
Психомоторное возбуждение и беспокойство	17	4	10	3	—	14/3
Состояние тревоги	14	2	9	3	—	11/3
Маниакальное возбуждение *	4	—	1	3	—	1/3
Расстройство сна *	23	13	7	3	—	20/3

* Примечание: В графе «Маниакальное возбуждение» трем больным, имевшим лишь незначительное улучшение на фоне лечения только фенибутом, в дальнейшем была присоединена терапия галоперидолом. Из 23-х человек, показанных в графе «Расстройство сна», фенибут в комбинации с другими снотворными получали 10 человек.

Как показывает таблица, из 17 больных с психомоторным возбуждением у 4 отмечено полное устранение синдрома без последующих рецидивов в течение всего пребывания в стационаре. Двое из них страдали старческой деменцией и двое — сосудистыми (гипертония, атеросклероз) психозами. У первых беспокойство развилось на фоне амнестической спутанности, у вторых — при нарушении сознания.

Примером такого типа действия фенибута может служить следующее клиническое наблюдение.

Больная Ф. Р. С., 87 лет. Диагноз: сосудистое заболевание головного мозга (атеросклероз) с явлениями начинающейся амнестической деменции. Синдром расстроенного сознания.

Наследственность отягощена психическими и соматическими заболеваниями. С 1967—1968 гг. наметились признаки интеллектуально-мнестического снижения с преимущественным поражением памяти. Перестала помогать в ведении домашнего хозяйства, не запоминая дел, предстоящих на день, путала их очередность. Непосредственной причиной госпитализации послужила психическая спутанность, имевшая место за несколько

дней до поступления в институт. На отделении: на фоне ясного сознания при умеренном возрастном снижении интеллекта и личностной сохранности определялись значительные расстройства памяти по типу фиксационной и репродукционной амнезии.

Продуктивная психопатологическая симптоматика отсутствовала. Затем больная с периодичностью в 5—7 дней проделывала состояния спутанности при неглубоком нарушении сознания: имели место невозможность целостного осмысления обстановки, переживание иной ситуации, дезориентировка в окружающих лицах. Генез спутанности расценивался как результат скрытой сердечно-церебральной недостаточности у больной с системным атеросклерозом, протекающим с тенденцией к стойкой гипотонии (АД 115/65, 130/70 мм рт. ст.). Эти состояния продолжались по несколько часов и по выходе из них больная полностью амнезировала психотические эпизоды, оставаясь контактной и адекватной в поведении. Проводилась комплексная терапия сердечно-сосудистыми и общеукрепляющими средствами. На 5-й неделе пребывания в стационаре внезапно развивается резкое психомоторное возбуждение на фоне грубого (типа сумеречного) расстройства сознания. Моторный компонент беспокойства настолько выражен, что больная удерживается в палате и постели только с помощью персонала. Контакт полностью недоступна, сопротивляется любой попытке медицинского вмешательства и обслуживания. На вторые сутки этого состояния, приведшего к значительной мышечной перегрузке, выявляются отчетливые признаки сердечно-сосудистой декомпенсации (тахикардия — пульс 110—120 уд. в мин. Грубый сердечный шум на верхушке и аорте, АД до 180/190 мм рт. ст.). На третий день развития острого психотического эпизода по жизненным показаниям в качестве средства купирования психомоторного беспокойства назначается фенибут (внутримышечно по 3—5 мл 2,5-процентного раствора до 10 мл в сутки). Положительный эффект лечения препаратом сказывается уже в первые сутки лечения, что выражалось в уменьшении интенсивности моторного беспокойства (оно ограничивалось пределами постели). На четвертый день терапии фенибутом появилась возможность речевого контакта, восстанавливалась элементарная ориентировка (узнала лечащего врача, понимает, что находится в лечебном учреждении, собственное состояние расценивает как болезненное, но периодически становится несколько более оглушенной). К шестому дню психическое состояние становится вполне удовлетворительным, практически возвращается к исходному уровню на момент поступления в стационар. Держатся лишь явления психической и физической астении. Несколько улучшились показатели сердечной деятельности. В связи с этим больная переводится на поддерживающее лечение фенибутом (по 0,5 три раза в день). Через три дня новое резкое изменение психического статуса с клинической картиной почти полностью аналогичной описанной выше; параллельно отмечалось ухудшение сердечной деятельности. Рецидив и этой острой психотической вспышки удается купировать в течение двух дней повторным назначением фенибута парентерально в прежних дозах. Выход из нее не сопровождался последующим углублением деменции. Больная оставалась личностно сохранной, контактной, пытается помогать в обслуживании персоналу. Рецидивов психомоторного возбуждения в дальнейшем не наблюдается.

Интерес данного случая заключается не только в факте купирующего действия фенибута на резчайшее моторное возбуждение, возникшее в структуре нарушенного сознания. Показательно и то обстоятельство, что препарат с успехом был применен у старой больной на фоне тяжелой сердечно-сосудистой декомпенсации, носившей угрожающий жизни характер.

Значительное улучшение состояния достигнуто в других десяти случаях применения фенибута в качестве средства купирования психомоторного беспокойства, возникшего главным образом в структуре сосудистых психозов и при старческой деменции. У этих больных беспокойство в течение психоза возникало неоднократно. Однако фенибут являлся достаточно эффективным средством купирования острого психотического состояния в каждом отдельном случае рецидива данного осложнения. Таким образом, препарат оказывал выраженное симптоматическое действие при расстройствах этого вида. Необходимо отметить, что фенибут был одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов при типичном для стариков торпидном, вялом, монотонном возбуждении со сравнительно слабым по силе, но устойчивым моторным компонентом и, тем самым обеспечивал условия для создания хотя бы временной соматопсихической компенсации. Незначительное улучшение у 3 больных этой группы, возможно, объяснялось развитием быстрой толерантности к препарату или другими не выясненными причинами.

Проведенное сравнение влияния некоторых других транквилизаторов, в частности седуксена с фенибутом, в качестве средств купирования психомоторного беспокойства выявляет заслуживающие внимания преимущества последнего. Это касается прежде всего силы действия, во-вторых, что очень важно, при лечении фенибутом отсутствует побочный эффект расслабления поперечно-полосатой мускулатуры и адинамия как его следствие. Некоторые больные, имевшие выраженную медикаментозную атаксию на фоне лечения седуксеном (особенно при парентеральном введении) хорошо переносили назначение фенибута.

У 14 больных при состояниях тревоги и страха, нередко в сочетании с явлениями ажитации, большая эффективность фенибута наблюдалась при сосудистых заболеваниях головного мозга. Сюда относятся 2 случая полной ликвидации тревожного синдрома в структуре гипертонического психоза. У одной из этих больных с тревожно-бредовым синдромом отмечалась одновременная редукция бредовых переживаний (последние были следствием тревоги и ликвидировались по мере ее обратного развития). Значительное улучшение наблюдалось у других больных с диагнозом сосудистого заболевания (гипертония, атеросклероз), леченных фенибутом. Дальнейшее обратное развитие тревоги и последующее ее полное исчезновение у этих 9 больных в большей степени объяснялось компенсацией самого сосудистого процесса в результате комплексной терапии сердечно-сосудистыми и общеукрепляющими средствами. Трем больным с инволюционной депрессией после курса лечения фенибутом, несколько

уменьшившего тревогу, проводилось лечение мелипрамином, поскольку на первый план выступил меланхолический симптомокомплекс. В группе больных с МДП (маниакальная фаза) из 4 человек значительное улучшение наступило при купировании маниакального возбуждения лишь в одном случае при назначении больших доз фенибута парентерально (14—16 мл 2,5-процентного раствора внутримышечно 3 раза в сутки). Отметить выраженного положительного влияния препарата на трех других больных не удалось. Эффект в этих случаях был достигнут после присоединения галоперидола, но в дозах значительно меньших, чем стандартные. Последнее обстоятельство имеет существенное значение, поскольку назначаемые дозы нейролептиков при выраженных формах маниакального беспокойства бывают наиболее высокими.

Причинами назначения фенибута в качестве снотворного явились неэффективность других средств, вследствие развития толерантности, непереносимости или токсического влияния в результате длительного применения.

13 больных, страдавших как первичными, так и вторичными формами расстройства сна лечилось только фенибутом. Остальные 10 получали одномоментно также барбитураты (главным образом амитал-натрия). При суммарном учете эффекта в группе устранение бессонницы наблюдалось у 13 человек, т. е. более, чем у половины больных.

Применение фенибута у этих больных создало условия для перерыва в лечении или полной отмены барбитуратов. После лечения бессонницы одним фенибутом и последующих рецидивах расстройства сна удавалось отметить повышение чувствительности к производным барбитуровой кислоты. При сочетанном их использовании с фенибутом появилась возможность значительного уменьшения дозировок амитала натрия (до $1/2$ — $1/4$ обычной дозы). В случаях курсового лечения фенибутом при других психопатологических расстройствах и синдромах также отмечена тенденция к нормализации ночного сна без заметной дневной сонливости. Утром отсутствовали частые побочные явления, возникавшие при лечении другими снотворными: чувство разбитости, слабость, головная боль и нарушение походки.

У всех больных в первые часы после введения препарата патологических изменений артериального действия или лабильности пульса не отмечалось. Колебания артериального давления в динамике наблюдались в допустимых физиологических пределах. Лишь в одном случае развитие очередного гипертонического криза у больной с ригидным течением гипертонической болезни (III стадия) можно было предположительно связать с первым приемом 0,5 фенибута внутрь за 8 часов до развития кризового состояния (больная М., 73 лет

и/б. № 1494). Однако причинная связь указанной неблагоприятной сосудистой реакции с действием фенибута у этой больной сомнительна, поскольку она еще до начала активной терапии имела несколько тяжелых кризов с подъемом артериального давления 240/130 мм рт. ст.

На фоне лечения фенибутом при нормальных исходных данных не претерпевали каких-либо патологических сдвигов показатели красной и белой крови, величины протромбинового индекса, время свертываемости и толерантность к гепарину. Изменений в моче также не было отмечено. Ни разу не выявились признаки токсического действия препарата. Напротив, некоторые больные, плохо переносившие, например аминазин (появление отеков, повышение содержания билирубина в крови и легкой желтушности), с успехом лечились фенибутом, если он назначался после вынужденной отмены аминазина в качестве средства купирования психомоторного беспокойства (больная К. 79 лет., и/б. 415). У исследованных больных не наблюдалось аллергических, анафилактических или бурных вегетативных реакций. Отмечен единственный случай, когда у медицинской сестры, впервые делавшей больному инъекцию фенибута, через 10 часов развился отек по типу Квинке, сопровождавшийся зудом, ознобом, температурной реакцией и общим недомоганием. Это болезненное состояние длилось 5 дней и купировалось приемом пипольфена. Однако у этой медицинской сестры отмечалась многолетняя склонность к аллергическим реакциям на ряд других медикаментов. Например, она перенесла аналогичное состояние при первом контакте с аминазином. Остальной медицинский персонал работал с фенибутом без специальных мер предосторожности, но каких-либо осложнений ни у кого не наблюдалось.

Общая оценка данных, полученных в результате лечения фенибутом 58 больных пожилого возраста, позволяет сделать следующие выводы:

1. Фенибут обладает выраженным транквилизирующим и снотворным действием. Препарат наиболее эффективен при лечении часто встречающихся в геронто-психиатрии аффективных расстройств (страх, тревога, ажитация) и психомоторного возбуждения.

2. Препарат хорошо переносится больными, не вызывает побочных эффектов, чем выгодно отличается не только от нейролептиков, но и от таких малых транквилизаторов, как седуксен, элениум и мепробамат.

3. Фенибут потенцирует действие других психотропных препаратов и снотворных средств. При этом дозы последних существенно уменьшаются, что важно для профилактики возможных осложнений.

1. Хвиль
физиологи
в нервной
2. Бобров
стр. 42—4
3. Банш
хиатрии
4. Хауни
5. Маслов
6. Лапин
логически
7. Банши
gica pro
omda Bud
8. Lambert
Paris, 196
9. Банши
хиатрии
10. Хауни
1969, стр.
11. Лапин
кислоты

ЛИТЕРАТУРА

1. Хвиливицкий Т. Я., Беляев В. П., Колесникова М. Я. В кн. Физиологические, биохимические и фармакологические эффекты ГАМК в нервной системе. Л. 1964, стр. 32—33
 2. Бобровская М. Н., Лапин И. П., Тупицын Ю. Я. — Там же, стр. 42—43
 3. Банщиков В. М., Березин Ф. Б. — Ж. Невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1966, вып. 5, стр. 763—767
 4. Хаунина Р. А. — БЭМБ, 1964, 1, стр. 54
 5. Маслова М. И., Хаунина Р. А. — БЭМБ, 1965, 8, стр. 65
 6. Лапин И. П. — В кн. Физиологические, биохимические и фармакологические эффекты ГАМК в нервной системе. Л., 1964, стр. 34—36
 7. Банщиков В. М. и Березин Ф. Б. — В кн. IV Conferentia Hungarica pro therapia et investigatione in pharmacologia 68. Akademiai Nyomda Budapest Felelős vezető. Bernat György p. 597
 8. Lambert P. A. — В кн. Actualites de therapeutique psychiatrique. Paris, 1963, p. 52
 9. Банщиков В. М. и Березин Ф. Б. — Ж. Невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1966, вып. 10, стр. 1561—1564
 10. Хаунина Р. А. — Труды института им. В. М. Бехтерева, т. 52, Л., 1969, стр. 374—380
 11. Лапин И. П., Хаунина Р. А. — В кн.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Л., 1964, стр. 101
-

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНИБУТА ДЛЯ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В БОРЬБЕ С ВОЗБУЖДЕНИЕМ И БЕССОННИЦЕЙ У БОЛЬНЫХ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

М. В. Анисимова

2-я психоневрологическая больница Ленгорздравотдела (гл. врач — Б. Е. Мионов). Руководитель работы проф. Т. Я. Хвиливицкий

Лечение психотических состояний в старости сопряжено с известными трудностями.

У стариков состояния психомоторного беспокойства, изнуряющей тревоги со спутанностью и суетливостью, депрессивные состояния бывают длительными и требуют активного медикаментозного вмешательства. Но необходимые для купирования беспокойства большие дозы таких средств, как тизерцин, аминазин или галоперидол обостряют сердечно-сосудистую патологию, вызывают состояния адинамии. Меньшие же дозы нейролептиков психотического состояния не устраняют.

Даже малые транквилизаторы типа андаксина, триоксазина или элениума усугубляют мышечную слабость, вялость, способствуют залеживанию больных в постели. К тому же эти средства нельзя вводить парентерально.

По литературным данным, фенибут не обладает резкими релаксирующими свойствами, не вызывает расстройства координации и не влияет отрицательно на состояние сердечно-сосудистой системы. Исходя из этого фенибут был применен нами 25 больным женского гериатрического отделения, при состояниях тревожной депрессии, тревожно-суетливого беспокойства и при бессоннице.

По возрасту больные распределялись таким образом:

От 40 до 49 лет	— 2 человека
» 50 » 59 »	— 1 человек
» 60 » 69 »	— 7 »
» 70 » 79 »	— 9 »
» 80 » 89 »	— 6 »

Из этих больных 9 страдало церебральным атеросклерозом, у 8 было сосудистое поражение головного мозга при гипертонической болезни и атеросклерозе, у 2 — болезнь Альцгеймера, у 2 — функциональный психоз в старости, по одной больной с болезнью Пика, органическим постэнцефалитическим поражением головного мозга, инволюционной депрессией, МДП (маниакальная фаза).

При назначении фенибута мы руководствовались состоянием больных и назначали его в случаях тревожной депрессии 10 больным, состояниях тревожной суетливости и беспокойства — 15 больным. Из них четверо страдало бессонницей.

По давности болезненного состояния, в связи с которым больным был назначен фенибут, больные распределялись следующим образом:

Остро возникающие — у 1 больной,	
Давностью до 10 дней — 1 чел.	
От 10 дней до 1 месяца — 2 »	
» 1 до 6 месяцев — 10 »	
» 6 » 12 » — 2 »	
» 1 года до 2 лет — 5 »	
Свыше 2 лет — 4 »	

Из этого перечисления видно, что большинство больных до лечения фенибутом продолжительное время находились в болезненном состоянии и длительно, и активно (насколько позволяет возраст и соматические недуги) лечились всем арсеналом медикаментозных средств в разнообразных сочетаниях и комбинациях: аминазином до 4 мл внутримышечно или 200 мг внутрь, галоперидолом до 7,5 мг внутрь, пропазином 250 мг внутрь, тизерцином до 50 мг, либриумом 15 мг (везде указаны суточные дозы, которые делились на три введения).

Бессонница и ночное беспокойство у двух больных снимались лишь внутримышечным введением смеси, состоящей из 1 мл 2,5-процентного аминазина, 1 мл 1-процентного пропазина, 1 мл 1-процентного димедрола и 5 мл 25-процентной сернокислой магнезии.

Естественно, что такую смесь долго давать было нельзя.

Таким образом фенибут назначался больным в связи с неэффективностью ранее проводившегося лечения.

При назначении фенибута, как правило, не отменялись ранее получаемые больными нейролептики или транквилизаторы, однако дозы этих препаратов, в процессе лечения фенибутом удавалось снижать до минимума.

На этом предварительном этапе работы мы сохраняли нейролептики потому, что не имели еще отчетливого

представления о действии фенибута. Кроме того, мы считали интересным выяснить его потенцирующий эффект.

Курсовое лечение фенибутом проводилось по следующей методике: вначале назначалось 50 мг внутрь 1—2 раза в день на 3 дня, в дальнейшем каждые 3 дня добавлялось по 50 мг. Дозы обычно в среднем доводились до 450 мг в сутки.

Оказалось, например, что если до лечения фенибутом больная получала 4 мл 25-процентного раствора аминазина внутримышечно или 200 мг внутрь, то с началом применения фенибута аминазин мог вводиться лишь при беспокойстве по 1—2 мл внутримышечно в сутки и далеко не ежедневно.

Больные с бессонницей и ночным беспокойством, получавшие смесь аминазина с димедролом, промедолом и сернокислой магнезией при лечении фенибутом лишь иногда при редко наступавших возбуждениях получали вместо всей смеси лишь 1—2 мл аминазина внутримышечно. Фенибут таким больным давался по 50 мг 3 раза в день и на ночь 100 мг или 100 мг в 20 часов, а в 22 часа 150 мг внутрь или 2 мл внутримышечно.

В 12 случаях остро возникшего тревожно-депрессивного беспокойства внутримышечные инъекции 2—3 мл 25-процентного раствора фенибута устраняли болезненное состояние, вызывая сон, по пробуждении из которого больные были спокойными.

Двое больных сравнительно молодого возраста с психомоторным возбуждением получали фенибут в случаях, когда большие дозы нейролептиков и транквилизаторов не снимали возбуждения и психопатологической симптоматики. Добавление фенибута в дозировках 100 мг 3 раза в день в сочетании с ранее получаемыми аминазином, тизерцином, галоперидолом устраняло состояние психического напряжения, беспокойства, дезактуализировало галлюцинаторно-бредовые переживания.

Из использованных нами таких больных у четырех полностью было устранено состояние беспокойства. Этот благоприятный эффект успешно поддерживался небольшими дозами (50 мг 2—3 раза в день) фенибута длительное время.

У 12 больных значительно улучшилось состояние т. е. они стали поведенчески спокойны, упорядочены. У них спало эмоциональное напряжение. В переживаниях этих больных стали превалировать положительные эмоции, и, если и оставались элементы тревоги, то протекали они значительно мягче, были менее продолжительными, чем раньше.

Важно отметить, что с устранением состояния длительной изнуряющей тревоги больные становились не только доступнее, но у них обнаруживалась более сохранной и последовательной речь, оказывались сохраненными жизненные навыки.

Упорядочивалось
Адекватнее и
ные реакции, м
поправившимис
У 9 из 25
улучшение в с
тельного эффек
Изменения
сразу после вв
у 3 больных, о
у 11 больных.
Вынужденн
2 недели возвр
того, как им на
ния вновь дава
Следует та
понадобилось
нудое благода
поддерживалос
ков или транк
Приведем
успешно лечи
Наблюдение
1967 г. Диагно
ческая болезнь
Сопутствующ
атеросклероз ра
Преподавате
заостряться чер
лезнь. С 40-х
В больн
теряна. Преобл
шивает, что пр
ливости не мож
опрытна.
Лечилась б
12,5 мг в сутки
ниумом, пропаз
Дозы нейро
возникающей се
вок.
С началом
менены. Доза ф
лекарства оказ
рянность. Боль
жающих прини
о готовящихся
Состояния
кратковременн
сведала рацион
Следует от
больная потер
сяцев прибави

Упорядочивалось не только общее поведение, но и прием пищи. Адекватнее и дифференцированнее становились эмоциональные реакции, менялся внешний вид больных, они выглядели поправившимися физически, иногда прибавляли в весе.

У 9 из 25 лечившихся отмечалось лишь незначительное улучшение в состоянии или вовсе не было заметно убедительного эффекта от лечения фенибутом.

Изменения в состоянии больных наступили в сроки: сразу после введения фенибута — у 2 больных, до 10 дней — у 3 больных, от 10 до 30 дней — у 9 больных, свыше месяца у 11 больных.

Вынужденная отмена фенибута в ряде случаев через 1—2 недели возвращала их к состоянию, имевшему место до того, как им начали применять фенибут. Возобновление лечения вновь давало хорошие результаты.

Следует также подчеркнуть, что некоторым больным не понадобилось вновь назначать фенибут, так как уже достигнутое благодаря фенибуту улучшение в состоянии больных поддерживалось в дальнейшем малыми дозами нейролептиков или транквилизаторов.

Приведем для иллюстрации истории болезни больных, успешно лечившихся фенибутом.

Наблюдение 1. Больная З., 81 год, в больнице находится с 23/VI 1967 г. Диагноз: сосудистое заболевание головного мозга (гипертоническая болезнь и атеросклероз), синдром амнестической деменции.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II-й степени, атеросклероз распространенный, кардиосклероз атеросклеротический.

Преподавательница иностранных языков. С 1946 г. у больной стали заостряться черты характера. С 1948 г. страдает гипертонической болезнью. С 40-х годов постепенное, прогрессирующее снижение памяти.

В больнице — больная грубо амнестически дезориентирована, растеряна. Преобладает состояние тревожной суетливости. Постоянно спрашивает, что происходит и не пора ли ей встать. Из-за тревоги и суетливости не может самостоятельно есть, не удерживается в постели. Неопрятна.

Лечилась без заметного улучшения в состоянии — тизерцином — до 12,5 мг в сутки, аминазином — до 100 мг, резерпином, триоксазином, элениумом, пропазином, мепробаматом.

Дозы нейролептиков и транквилизаторов были невысокими из-за легко возникающей сердечно-сосудистой недостаточности при увеличении дозировок.

С началом курсового лечения фенибутом все нейролептики были отменены. Доза фенибута в 400 мг в день внутрь, при четырехразовой даче лекарства оказалась оптимальной для больной. Исчезла тревога, растерянность. Больная стала мягкой, приветливой, более контактной. Окружающих принимала за своих учеников, радовалась их приходу. Сообщала о готовящихся вечерах, собраниях и т. д.

Состояния тревоги у больной стали очень редкими, протекали мягче, кратковременней. Наладился сон. Пищу больная принимала уже сама, съедала рацион полностью.

Следует отметить, что за 12 месяцев болезни до лечения фенибутом больная потеряла в весе 8,5 кг. С началом лечения фенибутом за 12 месяцев прибавила в весе 10 кг.

Тревожно-депрессивное беспокойство	Тревожная суетливость			Из них с бессонницей			Сроки наступления эффекта			
	устранение болезненной симптоматики	значительное улучшение	незначительное улучшение или без эффекта	устранение болезненной симптоматики	значительное улучшение	незначительное улучшение или без эффекта	непосредственно после введения фенибута	в срок до 10 дней	от 10 до 30 дней	свыше месяца
	2	3	5	2	9	4	2	3	9	11

Явлений ухудшения сердечно-сосудистой деятельности за время терапии фенибутом не наблюдалось.

Наблюдение 2. Больная Д., 87 лет с амнестическим синдромом при сосудистом поражении головного мозга (гипертоническая болезнь и атеросклероз).

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III степени, атеросклероз распространенный, кардиосклероз атеросклеротический.

В больнице находится с 19/IV 1968 г. С первых дней пребывания в отделении тревожная, суетливая, дезориентированная амнестически.

В состояниях тревоги больная охала, хватала окружающих за руки, растерянно озидалась и не могла произнести ни одного слова.

Лечилась аминазином до 50 мг, мепробаматом до 400 мг, пропазином до 150 мг в сутки, но оставалась тревожной, растерянной, пугливой. Плохо спала ночью.

Фенибут вначале сочетался с френолоном, затем больная получала только фенибут в течение месяца с максимальной суточной дозой в 4 мл 2,5-процентного раствора внутримышечно и 100 мг внутрь.

Стала мягче, спокойнее, приветливее. С больной стало возможно беседовать, но ответы она давала уклончивые, что было связано с амнестическим синдромом и известной сохранностью ядра личности. Стала аккуратной в одежде, сама принимала пищу, благодарилась за внимание.

Кратковременные состояния тревоги были более мягкими, чем прежде, больная прислушивалась к уговорам.

Фенибут в дальнейшем, согласно существующим в отделении установкам, давался в сочетании с минимальными дозами пропазина.

Общее состояние больной продолжало быть удовлетворительным.

Побочных явлений во время лечения фенибутом не отмечалось.

Артериальное давление заметных изменений не обнаружило. Опасения в отношении возможных осложнений со стороны печени также не подтвердились.

Усугубления соматической, сердечно-сосудистой патологии не отмечалось.

У больной П... 83 года, страдающей гипертонической болезнью и атеросклерозом с вы-

раженным тревожным беспокойством, во время лечения фенибутом дважды были гипертонические кризы с артериальным давлением до 230/110 и ухудшением соматического состояния. Однако, в связи с тревожным беспокойством лечение фенибутом не было прекращено. В дальнейшем улучшилось как психическое, так и соматическое состояние больной.

Сводные данные о результатах применения фенибута приводятся в таблице (стр. 202).

Заключение

Применение фенибута показано больным пожилого возраста с тревожно-депрессивными состояниями, состояниями тревожной суетливости и беспокойства, с ночной суетливостью и бессонницей.

Лечение фенибутом наиболее эффективно в случае с более бурными проявлениями беспокойства и с меньшей давностью заболевания.

При выраженной тревоге, беспокойстве, бессоннице показано начало лечения с внутримышечных инъекций 25-процентного фенибута от 1 до 3 мл с наибольшими дозами на время наивысшего аффективного напряжения, наблюдающегося в течение суток.

В случаях длительных и монотонных психотических состояний целесообразно начинать применение фенибута внутрь с увеличением дозировок через 3—5 дней в зависимости от состояния.

При достижении стойкого эффекта дозу в течение 1—2 недель имеет смысл оставить неизменной, затем можно очень медленно снижать ее, «нащупывая» оптимальную.

Показано сочетание фенибута с малыми дозами нейролептиков и транквилизаторов.

Такое сочетание позволяет значительно (иногда на 3/4 первоначальной дозы) снизить дозировку нейролептиков, применение которых больным позднего возраста должно осуществляться с большой осторожностью.

Наш небольшой опыт показывает также, что фенибут можно применять и изолированно.

Противопоказаний к назначению лечения фенибутом нами не установлено.

О ЛЕЧЕНИИ ФЕНИБУТОМ НЕКОТОРЫХ НЕВРОПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Т. П. Гуманова, Т. П. Степанова

Московский городской психоневрологический диспансер для детей и подростков (гл. врач В. А. Колегова)

В Советском Союзе синтезирован (проф. В. В. Перекалин) препарат фенибут (фенигама)-фенильное производное аминomásляной кислоты (β -фенил- γ -аминомасляная кислота), являющейся естественным продуктом обмена мозга.

В литературе имеются указания на то, что этот препарат по действию занимает промежуточное положение между аминазином и транквилизаторами, отличаясь от первого отсутствием адренолитических свойств, а от вторых — более выраженным гипотермическим действием, влиянием на двигательную активность, более сильным потенцированием наркотиков. Имелись основания думать, что фенибут оказывает седативный эффект на широкий круг нервно-психических расстройств (бессонница, страх, аффективное напряжение, маниакальное возбуждение, эпилептические автоматизмы и др.).

Относительная безвредность препарата, возможность сочетания его с другими психотропными средствами дают основания для применения фенибута и в детской психиатрической практике.

Лечение фенибутом проводилось в стационаре Московского городского психоневрологического диспансера у 54 детей (мальчиков в возрасте от 7 до 14 лет). По диагнозу и преобладающему синдрому больные распределяются следующим образом:

1. Гиперкинетический синдром, преимущественно тики, в связи с органическим поражением центральной нервной системы — 22 больных.

2. Церебрастенический синдром на почве раннего церебрального заболевания — 7 больных.

3. Неврозоподобные — 10 больных
4. Эпилепсия
5. Логоневроз
6. Другие
Наиболее часто и другими группами. Эту группу у них было делались амбулаторно в том числе те, кто рассасывал физические металлы ступало нерезко.

В зависимости от недостаточности этой группы:

У больных изменения в мозге пораженные инфекцией или преимущественно разом тики. Дифференциальным живаний, но в Имели место дрома.

После лечения уменьшению развития тики. В лицевой мускулатуре с тем через 2-3 месяца восстанавливается практическая способность улучшить легкие шие или у

У 7 больных синдром, возрета в более I подгруппы тине, нарядстрахи, на

3. Неврозоподобные и другие синдромы при шизофрении — 10 больных.

4. Эпилепсия — 7 больных.

5. Логоневроз (заикание) — 4 больных.

6. Другие моносимптоматические неврозы — 4 больных.

Наиболее эффективным было лечение больных с тиками и другими гиперкинезами, возникшими на органической основе. Эту группу составили 22 больных. Течение болезни у них было длительным. На протяжении ряда лет они лечились амбулаторно и в стационаре различными препаратами, в том числе транквилизаторами, нейролептиками. Применялась рассасывающая и дегидратационная терапия, а также физические методы лечения. Лишь в некоторых случаях наступало нерезкое улучшение и то на короткий срок.

В зависимости от характера резидуальной органической недостаточности и особенностей клинического синдрома больных этой группы можно было распределить на две подгруппы:

У больных I подгруппы (15 детей) нервнопсихические изменения возникали как следствие очень раннего органического поражения центральной нервной системы в результате инфекций или родовой травмы, а в клинической картине преимущественное место занимали гиперкинезы, главным образом тики. Двигательные расстройства не сопровождались аффективным напряжением и защитным характером переживаний, но все же наличие гиперкинезов угнетало больных. Имели место нерезкие проявления органического психосиндрома.

После лечения фенибутом через 7—10 дней тики значительно уменьшались. В первую очередь подвергались обратному развитию более сложные и по времени позднее появившиеся тики. Труднее всего поддавались лечению гиперкинезы в лицевой мускулатуре, особенно учащенное моргание. Вместе с тем через 2—3 недели у больных улучшалось и настроение, восстанавливалась работоспособность. Из 15 больных — с практическим выздоровлением было выписано двое, значительное улучшение было у 13 больных. У них оставались лишь легкие гиперкинезы в лицевой мускулатуре, появлявшиеся или усиливавшиеся при волнении.

У 7 больных второй подгруппы нервнопсихические изменения можно было характеризовать как неврозоподобный синдром, возникший в результате инфекций или травмы черепа в более позднем возрастном периоде. Таким образом, заболевание было более свежим по сравнению с больными I подгруппы. В отличие от I подгруппы в клинической картине, наряду с двигательными расстройствами, отмечались страхи, нарушения сна, заикание, энурез, головные боли.

Неврозоподобные проявления сопровождались аффективным напряжением, критическим отношением к болезни. В процессе лечения фенибутом в конце первой — в начале второй недели снимались тики в том же порядке, что и у больных первой подгруппы. Одновременно выравнивалось настроение, несколько позднее исчезали страхи, смягчался астенический компонент синдрома. У 5 больных (из семи) тики исчезли, у 2 больных наступило значительное улучшение. Для иллюстрации приводится история болезни:

Мальчик П-ов Радислав, 15 лет. С раннего детства мальчик болеет хроническим тонзиллитом с частыми обострениями. В 4 года впервые появились подергивания в мышцах лица, в первую очередь усиленное моргание. В 5 лет был сильно испуган — мальчика сбил велосипедист. В первый момент потерял речь, потом появилось заикание, продолжавшееся 3 месяца и возобновлявшееся позднее при волнении. Усилились подергивания в мышцах лица. С этого же времени появились непроизвольные движения в конечностях, затем в шейной мускулатуре (мальчик поворачивал голову, часто моргал, гримасничал). В дальнейшем присоединились выкрики. Ощущал чувство жжения и сжатия в пищеводе, которое облегчалось после выкрика. Все эти явления усиливались, несмотря на лечение, и сопровождались тревогой, снижением настроения. Получал терапевтические дозы инсулина, витамин В₆, никотиновую, глютаминовую кислоту, нозинан, мажептил и др. препараты, но без выраженного и стойкого эффекта. Не оказывали влияния на болезнь электросон и медикаментозный сон. При поступлении физическое развитие соответствует возрасту. Хронический тонзиллит. На верхушке сердца систолический шум. Со стороны неврологического статуса отклонений нет. Обращает внимание двигательное беспокойство, разнообразные гиперкинезы в лице (моргание, подергивание носом), в руках, в шее, в туловище. Выкрикивает. Настроение снижено. Тревожится, что не сможет вылечиться. С детьми малообщителен, раздражителен. Интеллект высокий. Много читает. Продуктивность в занятиях снижена.

Д и а г н о з: болезнь тиков. **Л е ч е н и е:** транквилизаторы, тизерцин, на фоне дегидратационной и общеукрепляющей терапии не оказали заметного воздействия.

Через 2 месяца после поступления был назначен фенибут, который применяли в отделении в течение 2,5 месяцев. Лечение было начато с внутримышечного введения 2,5% раствора фенибута в количестве 1 мл. Затем получал фенибут в порошках. Доза наращивалась постепенно до 1,0 в день. В первую неделю применения фенибута отмечалось усиление гиперкинезов и общего двигательного беспокойства. Но затем постепенно наступило улучшение. В первую очередь, недели через две после начала лечения фенибутом исчезли гиперкинезы в конечностях, затем примерно через месяц — в плечевом поясе и мышцах шеи. В последнюю очередь исчезли тикоидные подергивания в лице, выкрики. Общая двигательная расторможенность тоже стала менее выраженной. Заметно улучшилось настроение. С удовольствием проводил время в обществе детей. Улучшилась работоспособность, стал активнее на занятиях. Выписан со значительным улучшением. Все тики исчезли, но в момент эмоционального напряжения, при встрече с отцом у мальчика в лице вновь появились кратковременные подергивания, хотя значительно менее выраженные и в меньшем количестве.

Вторую группу составляли больные (7 детей) с церебрально-астеническим синдромом, возникшим на фоне раннего поражения центральной нервной системы. Клиническая картина

характеризовалась явлениями повышенной истощаемости, эмоциональной неустойчивости, снижением работоспособности, с неспособностью к длительному напряжению и, особенно, двигательной расторможенностью. В целом можно было говорить об астено-гипердинамическом синдроме. Эффект от лечения фенибутом этой группы детей был меньшим. Применение фенибута в начале резко усиливало двигательную расторможенность. Поэтому больным данной группы приходилось комбинировать фенибут с аминазином. Такое сочетание (несмотря на всем известный, седативный, подавляющий эффект аминазина) приводило не только к смягчению двигательной расторможенности, но и к улучшению интеллектуальной деятельности больных. На занятиях дети лучше усваивали новый материал, больше успевали сделать за урок, проявляли большую заинтересованность в занятиях. Так как при применении одного аминазина (без комбинирования с фенибутом) такого воздействия не наблюдалось, то мы склонны видеть в воздействии фенибута некоторый активирующий, стимулирующий эффект. Конечно, материал наблюдений совершенно недостаточен, чтобы считать выводы окончательными. У 3 больных наблюдалось значительное улучшение, у 4 — эффект был менее выраженный.

Такие наблюдения, указывающие на благоприятный терапевтический эффект при гиперкинезах, двигательных расстройствах, астенических состояниях побудили нас испытать лечебное действие фенибута при подобных же синдромах шизофренической природы.

Третью группу составили 10 больных с диагнозом «шизофрения» (неврозоподобный синдром — 4, психопатоподобный — 3 и галлюцинаторно-параноидный синдром — 3). Наряду с другими шизофреническими проявлениями, у 5 больных из 10 наблюдались тики в лице, в плечевом поясе и туловище, у одного — трихотилломания в форме выдергивания волос на голове, с картиной выраженной алопеции, у 4 — нарушения сна, страха и расстройства поведения.

Фенибут у больных этой группы применялся в сочетании с различными психотропными средствами: аминазин, трифтазин, тизерцин, лиоген. Лучший эффект наблюдался у больных, в клинической картине которых были тики. При благоприятном воздействии в первую очередь уменьшались тики, причем исчезновение их или смягчение симптоматики проходили примерно в том же порядке, как и у больных I группы. Далее налаживался сон, улучшалось настроение, уменьшалось аффективное напряжение, связанное с переживанием своей болезни (особенно при неврозоподобных формах). На бред, галлюцинации, патологию поведения фенибут воздействия не оказывал.

Четвертую группу составляли 7 человек больных эпилепсией. У всех больных с генерализованными припадками и с малыми приступами, несмотря на лечение фенибутом в достаточных дозах, не наблюдалось ни уменьшения количества приступов, ни их смягчения. Не было заметного потенцирования антисудорожных средств, которые принимались больными в тех же количествах, что и до получения ими нового препарата. На дисфорические расстройства настроения фенибут также не оказывал воздействия. Применение фенибута для лечения эпилепсии у детей и подростков будет продолжено при получении дополнительного количества препарата. В частности, необходимо попытаться его использовать при различных кратковременных автоматизмах (несудорожных) эпилептической природы.

Четверо больных с моносимптоматическими неврозами представляли довольно разнородную клиническую картину (невротические тики, энурез, трихотилломания). Поэтому, хотя почти во всех наблюдениях имелось значительное улучшение, говорить о каких-либо закономерностях трудно.

Кроме этого, лечение фенибутом проводилось у четырех больных с заиканием. По форме это было клонико-тоническое заикание. У всех больных отмечалась органическая недостаточность центральной нервной системы в результате раннего церебрального поражения, но у всех возникновение заикания хроногенно связано с психогенным фактором. Давность заболевания — несколько лет. Эффекта от использования фенибута в этом случае не наблюдалось.

Фенибут применялся в суточных дозах от 0,2 до 1,0. Продолжительность курса лечения от 1,5 до 2,5 месяцев. Инъекции болезненно воспринимались детьми, поэтому лечение проводилось per os в порошках.

В литературе не отмечено осложнений при лечении фенибутом. И по нашим наблюдениям, лишь у больных с выраженной ранней церебральной недостаточностью отмечалось временное усиление двигательной расторможенности. Других побочных явлений не было.

Исследования, проводимые во время лечения фенибутом (клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования крови на билирубин, холестерин), не обнаруживали какой-либо патологии. Привыкания к фенибуту не наблюдалось.

Нейр
п
Том LV

ПЕР
НЕКО

Городской
Петрогр

Фени
носятся
токсиче
очевидн
веществе
Из л
приятно
рыми с
может
у мани
менени
Фени
лучены
в клин
авторам
Име
изучить
в част
42 боль

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНИБУТА ПРИ НЕКОТОРЫХ НЕРВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Э. Д. Каганова, А. Ф. Чернопольская

Городской кабинет медицинской психологии при 19-й детской поликлинике
Петроградского района г. Ленинграда (Гл. врач — заслуженный врач
республики А. В. Курбатова)

Фенибут (бета фенил-гамма-аминомасляная кислота) относится к группе малых транквилизаторов. Этот препарат не токсичен, отличается мягкостью действия, что обусловлено, очевидно, его близостью к естественным продуктам обмена веществ головного мозга (гамма-аминомасляной кислоте).

Из литературы [1] известно, что фенибут оказывает благоприятное, успокаивающее действие на больных с некоторыми формами психомоторного возбуждения. Этот препарат может быть с известным успехом использован в особенности у маниакальных больных, мышление которых при его применении имеет тенденцию к упорядочению.

Фенибут хорошее средство для лечения бессонницы [1]. Получены обнадеживающие данные при лечении фенибутом в клинике неврозов [2]. Эти данные подтверждены и другими авторами [3].

Имея в виду изложенное, мы, начиная с 1968 года, решили изучить влияние фенибута на детей, больных неврозами и в частности логоневрозом. Всего подверглось лечению 42 больных.

Возраст больных	Число детей
до 3 лет	3
от 4 до 7 лет	14
от 8 до 10 лет	8
от 11 до 14 лет	11
старше 14 лет	6

По диагнозам больные распределяются следующим образом:

Диагноз	Число детей
Логоневроз	25
Навязчивые движения (тик)	4
Лицевой гемиспазм	2
Общие неврозы	6
Навязчивые страхи	2
Невроз навязчивых состояний	1
Поражения подкорковых образований с выраженными эмоциональными расстройствами	2

Для детей старшего возраста суточная доза фенибута применялась в количестве 0,6—0,8 г, для детей дошкольного возраста — 0,2—0,3 г.

Самую большую группу среди лечившихся составили больные логоневрозом — 25 детей, из которых 12 детей были преддошкольного и дошкольного возраста, а остальные — школьники.

Для объективной оценки результатов лечения у 10 больных школьников проводилось осциллографическое исследование диафрагмального дыхания до и после лечения фенибутом.

На осциллограммах учитывалось следующее:

1) Характер кривой диафрагмального дыхания (судорожность, ритм, амплитуда) во время речевой нагрузки и в период покоя.

2) Латентный период (промежуток времени между предъявленным тестом и началом ответа) экспрессивной речи.

3) Длительность пауз во время речи (в связи с заиканием). Всем 10 испытуемым предъявлялись одинаковые речевые задания, которые носили нейтральный характер, без эмоциогенных слов. Тексты включали диалогическую речь (ответы на вопросы), автоматизированную (перечисление дней недели и месяцев) и чтение текста.

У всех детей как младшего, так и старшего возраста была очень тяжелая степень заикания с клоно-тонической судорогой всего артикуляторного аппарата, дыхательного, у некоторых с выраженным вокальным компонентом.

У подавляющего большинства больных речь сопровождалась гиперкинезом мышц лица, не участвующих в речевом акте мышц конечностей, напряжением мышц шеи и т. д.

У всех заикание протекало на фоне невроза.

Общими для всех, кроме самых маленьких детей, было тягостное аффективное отношение к своему дефекту речи, тревожность, неуверенность, состояние большого эмоционального напряжения.

Речь сопровождалась вегетативными реакциями в виде тахикардии, повышенной потливости, покраснения или побледнения лица, нарушения дыхания и т. д.

У 4 больных, кроме множественных синкинезий, сопутствующих звукопроизводительной речи, отмечался вне речи тикообразный гиперкинез в мышцах лица и конечностей. Почти у всех была сухожильная гиперрефлексия. Микроорганическая симптоматика была только у 3 больных.

Больные получали логотерапию, психо- и физиотерапию.

Из медикаментозных средств применялся только препарат фенибут.

Особенно хорошие результаты лечения логоневроза фенибутом получены нами у детей преддошкольного и дошкольного возраста (12 человек), давность заболевания у двух из них исчислялась 2—4 месяцами, у остальных — 1—4 годами.

Важно отметить, что терапевтический эффект наступал уже в ближайшие дни после начатого лечения.

После месячного курса лечения (с перерывом в несколько дней) речь нормализовалась у 8 из 12 испытуемых, близкая к нормальной речь стала у 2 и значительно улучшилась у 2 детей.

Нормализовался сон, исчезли ночные страхи, которые до лечения наблюдались у 3 детей, исчез тикообразный гиперкинез, наблюдавшийся вне заикания у 4 детей; снизилось психомоторное возбуждение, упорядочилось поведение.

Иллюстрацией могут служить следующие истории болезни.

Наблюдение 1. Элина 2 г. 4 мес. В грудном возрасте была очень беспокойной, мало спала, много кричала. В 1 г. 3 месяца во время операции (панариций) был судорожный припадок.

Физическое и психическое развитие протекали нормально. С 2 лет появилась фразовая речь, которая бурно развивалась. Заикание возникло в 2 г. 1 мес. после коклюшно-дифтерийной прививки. До лечения фенибутом отмечались ночные страхи, начавшиеся в 2-летнем возрасте, повышенная эмоциональная возбудимость с склонностью к аффективному разряду, негативизм. Речь сопровождалась клонотонической судорогой артикуляторных мышц с сопутствующим гиперкинезом лицевой неречевой мускулатуры. В статусе отмечена общая сухожильная гиперрефлексия, положительный симптом Хвостека — повышенная потливость. Уже через 3 дня после применения фенибута (по 0,1 × 2) ночные страхи исчезли. При повторном исследовании через неделю отмечено значительное улучшение речи, а еще через несколько дней речь нормализовалась, эмоциональная возбудимость снизилась. Больная получала фенибут всего в течение 2 недель.

В течение 6 месяцев катamnестического наблюдения рецидивы заикания не возникали.

Наблюдение 2. Сережа 6 лет 4 мес. В 3-летнем возрасте возникло заикание без ясной предшествующей причины. В 4 года появился тикообразный гиперкинез в лицевой мускулатуре (вне речи). Стал очень раздражительным.

С 3 лет лечился систематически у невропатолога и логопеда. Получал различные медикаментозные средства, которые оказывали незначительный

терапевтический эффект на короткий промежуток времени. До лечения фенибутом были выражены вегетативные сдвиги, тяжелая степень заикания. Форма заикания клонотоническая с вокальным компонентом. Речь с напряженным голосом сопровождалась напряжением мышц лица и шеи, движениями головой и туловищем. Вне речи был выражен тикообразный гиперкинез.

Общительный по характеру, избегал общения с детьми из-за дефекта речи, раздражительный. (Гиперактуализация заикания.)

Через две недели после применения фенибута (0,1×3) обнаружено значительное улучшение. Спазм гортани исчез, заикание значительно уменьшилось до легкой степени. Мальчик стал веселее, спокойнее, контактней, насильственные движения (тик) исчезли; еще через 2 недели речь нормализовалась. Всего получал фенибут в течение месяца.

Перед поступлением в школу, через 5 месяцев после лечения, профилактически получал фенибут.

В школе свободно отвечает на вопросы, стал смелее, увереннее.

Осциллографические исследования диафрагмального дыхания и временных параметров речи до лечения у 10 больных показали патологические сдвиги.

Нарушения диафрагмального дыхания были выражены в виде аритмии, стертости фаз, низкой амплитуды вдоха, судорожности выдоха, отмеченной не только во время речевой нагрузки, но и в состоянии покоя.

Длительность латентного периода до экспрессивной речи равнялась в среднем 45 секундам, в то время как в контрольной группе у здоровых лиц средняя длительность латентного периода исчислялась всего 4 секундами.

Продолжительность пауз во время речи колебалась от 20 до 130 секунд, что в среднем составило 51 секунду.

Повторное исследование после трехнедельного применения фенибута показало изменение в сторону улучшения у всех больных.

Дыхание стало более ритмичным, выдох удлинился. Почти у всех больных исчезла судорожность дыхания. Латентный период сократился в среднем с 45 до 16 секунд, длительность пауз уменьшилась в среднем до 19,5 секунд (была 51 секунда).

В качестве примера приводим фото-осциллограммы больного П. (13 лет) до и после лечения.

На рис. 1а вверху показана кривая дыхания больного П. в состоянии покоя до лечения. На рис. 1б внизу — после лечения. На рис. 2 вверху изображена речеграмма и дыхание больного до лечения, на рис. 2б внизу — после лечения.

Так же, как и у детей младшего возраста признаки терапевтического эффекта отмечались и у старших с первых же дней применения фенибута. Для получения информации о состоянии больных фенибут выдавался родителям ежедневно. Согласно их данным у детей улучшился сон, повыси-

лось настроение,
рядочилось повед
Сами больные
куляторных мыш

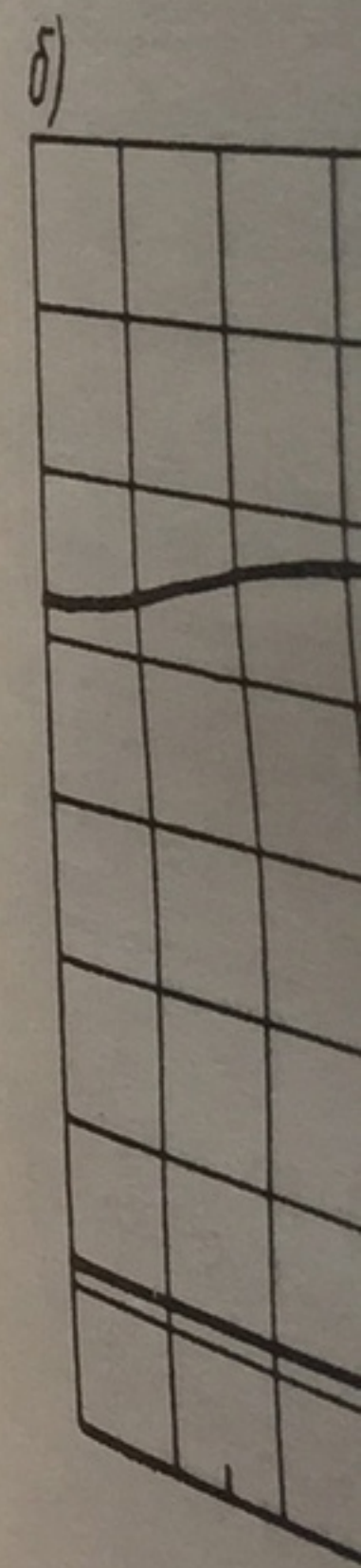
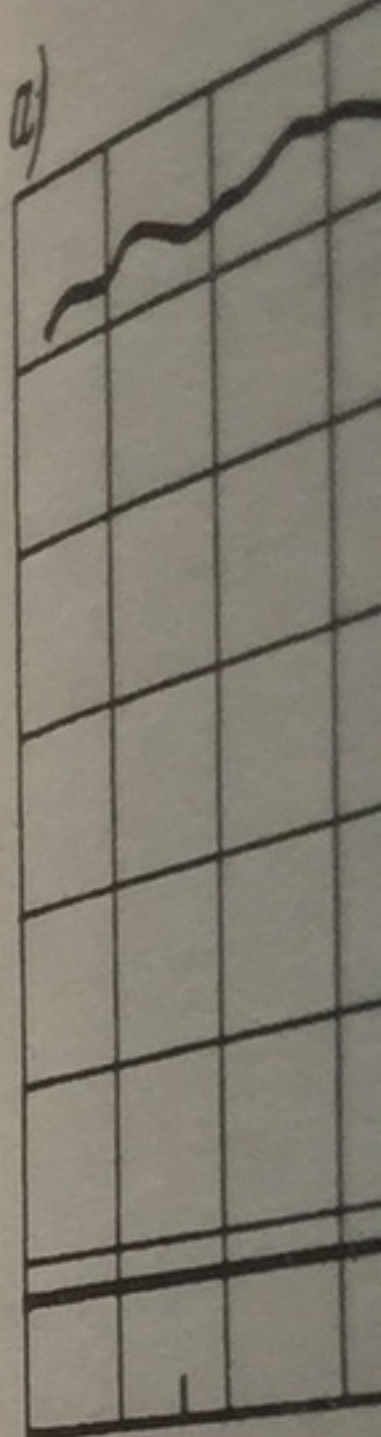


Рис. 1а.
Выражен
Рис. 1б. Д
Дых

страха речи и
тахикардия).
Результат
дующие: у
у 6 — наст
было незнач
пило.

лось настроение, снизилось эмоциональное возбуждение, упорядочилось поведение, улучшилась речь.

Сами больные отмечали уменьшение напряженности артикуляторных мышц — «стало легче говорить», уменьшение

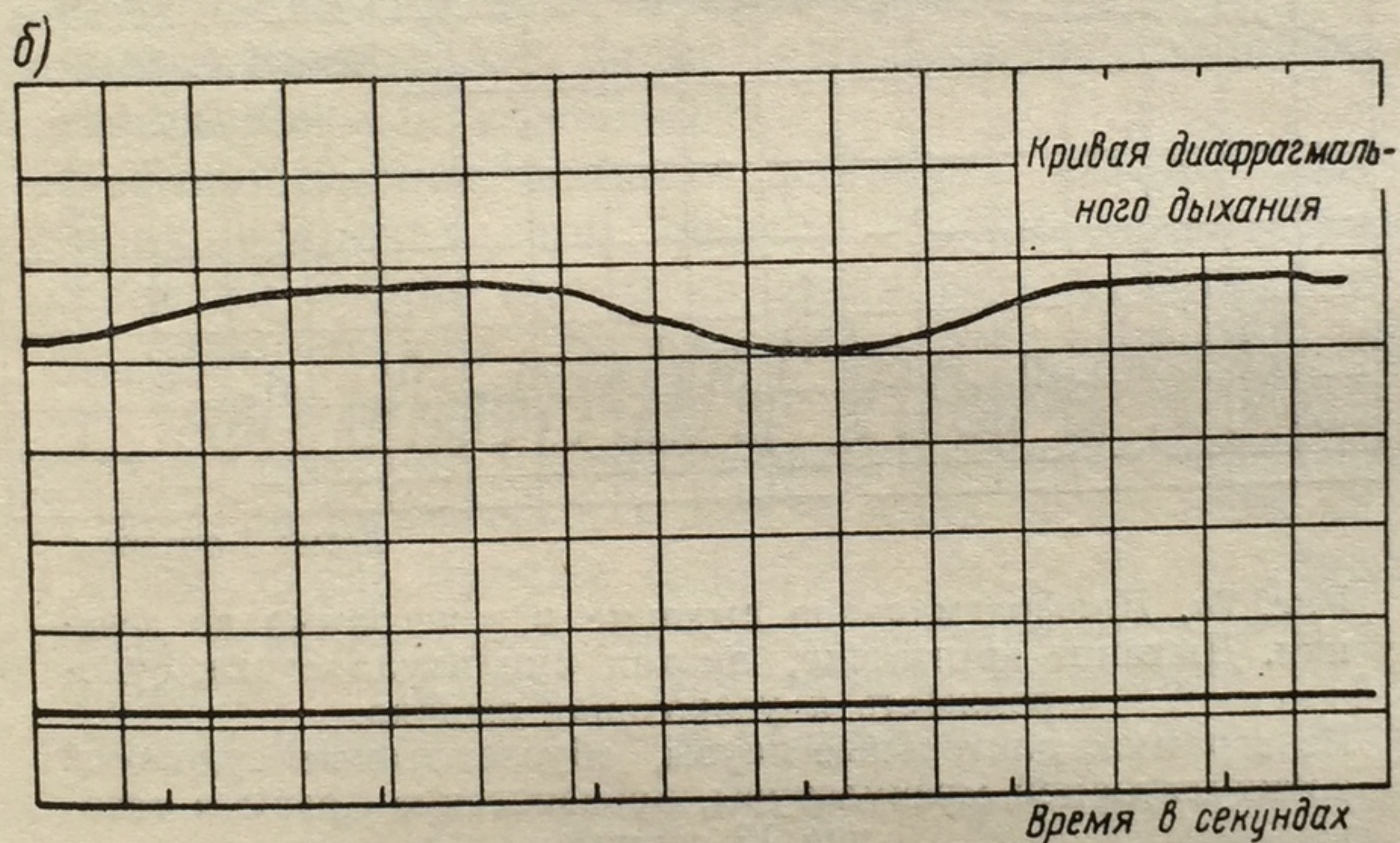
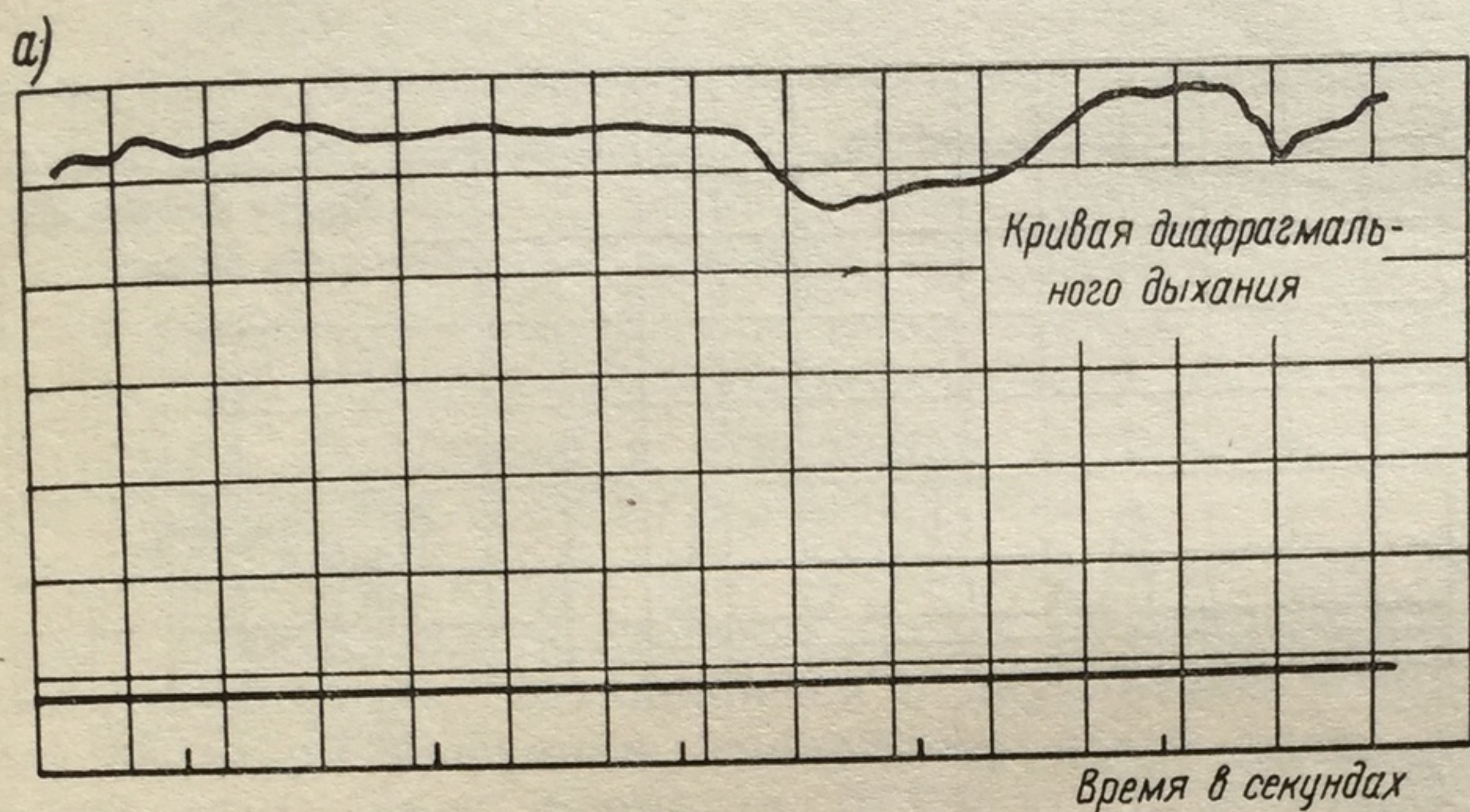


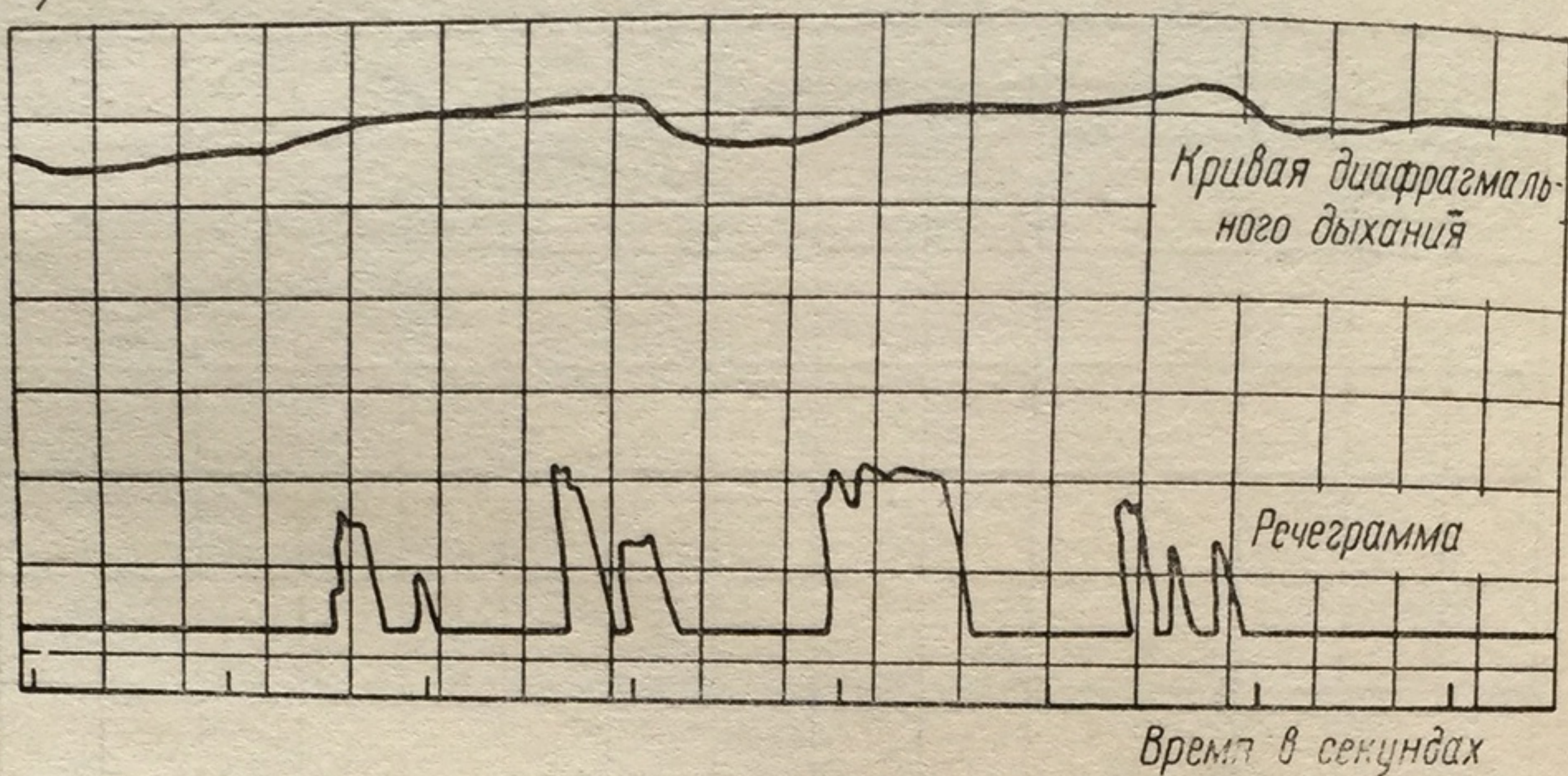
Рис. 1а. Диафрагмальное дыхание в покое (до лечения).
Выражена аритмия, стертость фаз дыхания и судорожность.
Рис. 1б. Диафрагмальное дыхание в покое (после лечения).
Дыхание ритмичное, без наличия судорожности.

страха речи и ослабление вегетативных реакций (потливость, тахикардия).

Результаты лечения детей старшего возраста были следующие: у 2 больных речь стала близка к нормальной, у 6 — наступило значительное улучшение, у 4 — улучшение было незначительным, а у одной больной изменений не наступило.

При сопоставлении результатов лечения фенибутом детей разных возрастов можно отметить менее выраженный терапевтический эффект у детей старшего возраста. Это допустимо объяснить следующим:

а)



б)

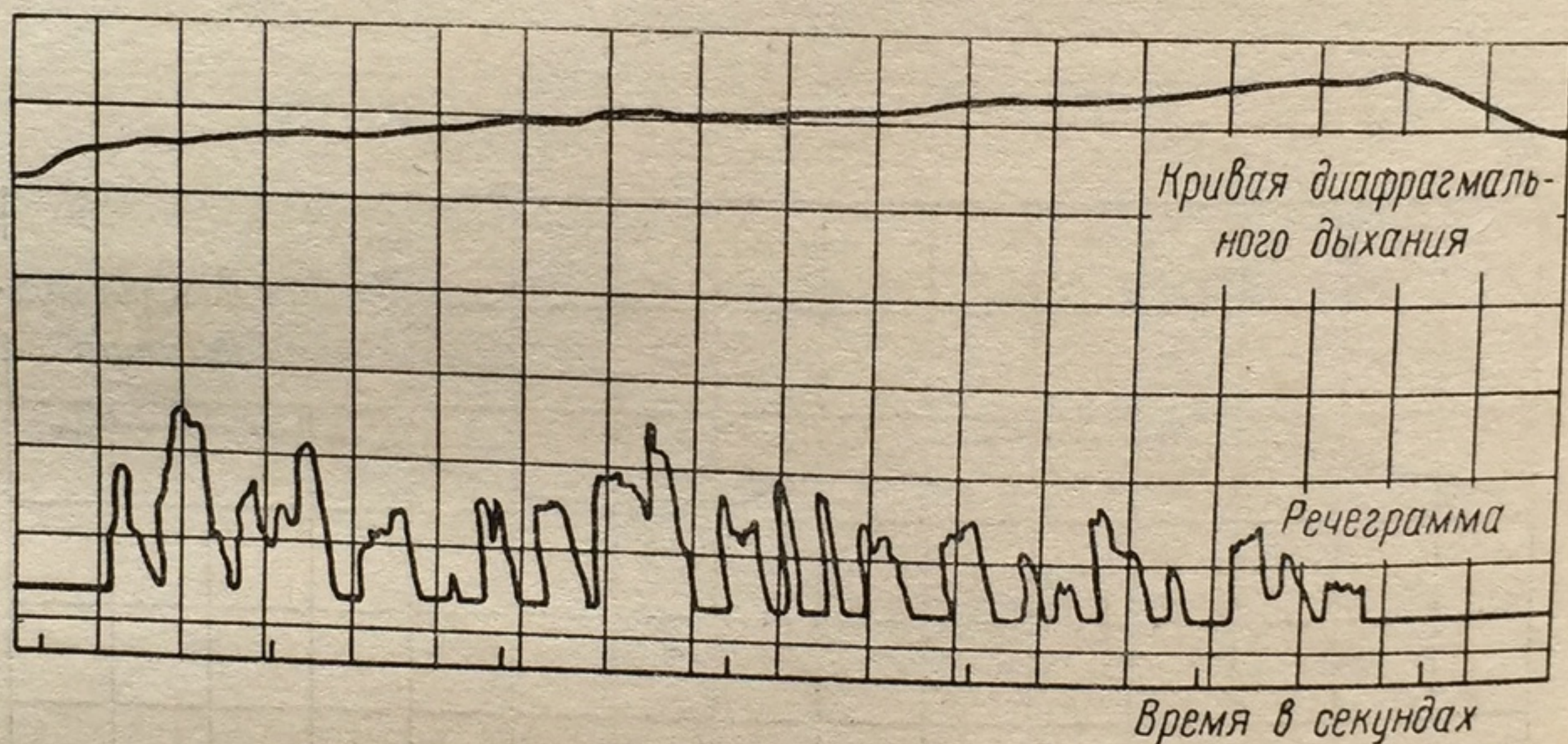


Рис. 2а. Диафрагмальное дыхание и речеграмма до лечения. Дыхание аритмично, низкая амплитуда вдоха, судорожность и укорочение выдоха.

Речеграмма: длительные паузы, обусловленные судорогой артикуляторной мускулатуры, произнесение фразы в течение 13 секунд.

Рис. 2б. Диафрагмальное дыхание и речеграмма после лечения. Дыхание ритмичное, удлинена фаза выдоха.

Речеграмма: отсутствие речевых запинок, произнесение фразы на одном выдохе в течение 6 секунд.

1) длительным сроком заболевания (8—12 лет), а значит и большей упроченностью патологических рефлексов;

2) неблагоприятными условиями в период лечения (экзамнационная сессия);

3) очень тяжелой степенью заикания.

Таким больным предпочтительнее показано лечение в стационаре или более длительное лечение в амбулаторных условиях.

Необходимо отметить, что у 4 больных, давших незначительное улучшение, продолжала оставаться психотравмирующая обстановка, а больная, не давшая улучшения, находилась все время в состоянии аффективного напряжения в связи с плохой учебой.

Тем не менее результаты лечения фенибутом, со слов родителей, были более эффективными, чем при применении в прошлом других медикаментов.

Кроме 4 больных, у которых был тикозный гиперкинез в сочетании с заиканием, фенибут получали четыре больных только с насильственными движениями (тик) (по $0,1 \times 3$ в течение месяца). Двое из них выздоровели, у двоих наступило значительное улучшение в отношении выраженности гиперкинеза и удлинения светлых промежутков.

Благоприятные результаты получены нами при лечении лицевого гемиспазма. У ребенка трех с половиной лет с лицевым гемиспазмом, развившимся в двухлетнем возрасте во время вирусной инфекции, гиперкинез исчез после двухнедельного применения фенибута ($0,1 \times 2$). В другом случае, у взрослой гемиспазм исчезал во время применения фенибута и возникал снова спустя некоторое время.

Из вышеизложенного видно, что фенибут уменьшает или снимает судорожный компонент.

Танквилизирующее влияние фенибута установлено нами при общих неврозах, при неврозе страха, неврозе навязчивых состояний и при эмоциональных расстройствах у больных с органическим поражением центральной нервной системы. Так, у больной В. 3 лет в течение года был страх хождения по полу, но на улице она ходила. Больная подолгу стояла посреди комнаты и кричала пока ее не вели за руку. Через 2 дня после приема фенибута ($0,1 \times 2$), к удивлению родителей, девочка свободно стала ходить по комнате.

У больного с неврозом навязчивых состояний (навязчивые действия носили характер ритуальных) также наступило значительное улучшение. У больных с двойным атетозом под влиянием лечения фенибутом уменьшились синкинезии, снизилась эмоциональная возбудимость. У одной больной исчез насильственный смех.

Заключение

Изложенное позволяет присоединиться к мнению [1], что фенибут является по характеру действия малым транквилизатором. Применение фенибута показано для лечения невротических состояний у детей.

Особенно эффективен фенибут при различного рода гиперкинезах, в частности при логоневрозах.

Поскольку применение других многочисленных лекарственных средств и способов лечения заикания являлось менее эффективным по сравнению с весьма успешным лечением фенибутом, следует, очевидно, признать, что этот препарат обладает специфическим лечебным действием при гиперкинезах.

Отсутствие побочных явлений при применении фенибута, хорошая переносимость и терапевтический эффект дают основание рекомендовать этот препарат для лечения детей как старшего, так и младшего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хвиливицкий Т. Я., Беляев В. П. и Колесникова М. Я. — В кн.: Физиологические, биохимические и фармакологические эффекты ГАМК в нервной системе. Л. 1964, стр. 32
 2. Бобровская М. Н., Лапин И. П. и Тупицын Ю. А. — Там же
 3. Лапин И. П. — Там же
-

Нейропс
ТРИ
ПСИ
Том LV

К КЛ

В

Ленинград
им. В. М

Терал
(1-димет
тельно н
но-психи
в 1958 г.
и имеет
тран в
темарил
в Англии
По х
зинану
Фарм
боратори
затем Го
и др. И
сомненно
чем лар
ларгакт
выражен
общего
ходит л
тонус в
действи
антигис
обладает
бюллет

К КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ТЕРАЛЕНА

В. М. Воловик, И. Н. Михаленко, Т. А. Немчин

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Терален относится к числу производных фенотиазина (1-диметил-амино-2-метил-Н-пропил-фенотиазин), сравнительно недавно вошедших в практику фармакотерапии нервно-психических заболеваний. Он синтезирован во Франции* в 1958 г. В настоящее время он распространен в ряде стран и имеет следующие синонимы: алимезин в Японии, недельтран в Голландии, панектил в Канаде, репелтин в ФРГ, темарил в США, терален в Италии и в Швеции, валлерган в Англии, вариаргил в Испании и др.

По химическому строению он близок к аминазину и нозинану (тизерцину).

Фармакологические свойства тералена были изучены в лаборатории фирмы Терапликс Курвуазье с соавторами [1], а затем Гозенблумом и Цвейфахом [2], Барюком и Лонейем [3] и др. По полученным ими данным, терален обладает несомненным адренолитическим действием, но более слабым, чем ларгактил (аминазин). В соответствии с этим он уступает ларгактилу по выраженности влияния на терморегуляцию, по выраженности противошокового, антиэметического, а также общего депримирующего действия. Вместе с тем, он превосходит ларгактил (аминазин) по своему действию на общий тонус вегетативной нервной системы и по спазмолитическому действию на гладкую мускулатуру. Выявлен также мощный антигистаминовый эффект тералена, которым аминазин не обладает. В последнем имевшемся в нашем распоряжении бюллетене фирмы говорится об антисеротониновом действии тералена.

* Препарат, использованный в данном исследовании, производился фирмой Терапликс (Франция).

Зарубежная литература, посвященная клиническому применению тералена, обширна. Часть сообщений — об антигаллюцинаторных эффектах тералена и его преимуществах перед другими нейролептиками при гебефрениях, кататонических состояниях, при бреде и состояниях измененного сознания у больных с длительно протекающими психозами [4—8] основывается на небольшом и чрезвычайно разнородном материале, не позволяющем судить о действительной эффективности лечения, и является, на наш взгляд, неубедительной. Дополнительные трудности в интерпретации этих сообщений создаются большим несоответствием между отечественной нозологической классификацией психических заболеваний и французской — преимущественно синдромальной их группировкой.

Более обоснованны, по нашему мнению, в опубликованных материалах следующие клинические эффекты тералена: снижающий маниакальное возбуждение [9, 10], снотворный [11—13], анксиолитический — при тревоге в структуре эндогенной депрессии [14], у невротиков [15—17] и при тревожной ажитации, возникающей иногда у депрессивных больных в процессе лечения мелипрамином [18—19] при отсутствии истинного антидепрессивного эффекта [21]. В. М. Шаманина и Г. И. Завидовская [20] и Н. Н. Тимофеев с соавторами [21] подчеркивают положительную роль тералена при тех депрессиях, в структуру которых включены ажитация, тревога, страх, аффективное напряжение, а также фобии. Индифферентные навязчивости при этом не устранялись. Показана также высокая эффективность тералена у больных невротами с выраженными вегетативными нарушениями [22].

Имеются указания на возможность купировать тераленом некоторые проявления нейролептического синдрома, возникающего при лечении мажептилом и другими препаратами. Наконец, сообщалось о применении тералена в клинике внутренних болезней, а также акушерами и дерматологами, которые использовали антигистаминное и противорвотное действие тералена.

Применявшиеся различными авторами дозы колебались от 25 до 1000 мг в сутки. При этом отмечалась хорошая переносимость препарата. Из побочных эффектов наиболее часто упоминаются: сонливость, мышечная слабость, утомляемость, реже — небольшое снижение артериального давления. В казуистическом порядке описаны боли в желудке при приеме больших доз тералена, задержка мочи у стариков, ночные кошмары и даже судорожные припадки. В одном случае отмечен агранулоцитоз у больного, который таким же образом реагировал и на аминазин.

В институте
проведено кли
283 больных.
ниями о препара
делены: 1 — эм
3 — вегетативн
сколько боль
стояниями.
В первой гр
во второй — до
вертой — до 30
и внутримыше
В процессе
зультаты.

Проводило
35 — с состоя
стояниями.

Тревога у
фазы маниака
мимо терале
хлорацизин).
больных от
продолжала
течение курса
ровать остры
помощью ам
удавалось.

У 18 бол
различных
этой группе
полностью у
следующее

Наблюдени
чески возника
вость, неприят
многочисленн
после перенес
ной септическ
высказано по
нята госпитал
был заподозр
в условиях
характер.
В течени
была практи
в болезненн
После назна

В институте им. В. М. Бехтерева в 1964—1966 гг. было проведено клиническое испытание тералена при лечении 283 больных. В соответствии со сложившимися представлениями о препарате в качестве «целевых» синдромов были выделены: 1 — эмоциональные нарушения, 2 — нарушения сна, 3 — вегетативные расстройства и (в качестве пробы). 4 — несколько больных с более сложными психотическими состояниями.

В первой группе применялись дозы от 5 до 150 мг в сутки, во второй — до 350 мг, в третьей — от 15 до 400 мг и в четвертой — до 300 мг. Терален применялся внутрь (в каплях) и внутримышечно. Дозы подбирались индивидуально.

В процессе лечения нами были получены следующие результаты.

I. Эмоциональные нарушения

Проводилось лечение 27 больных с состояниями тревоги, 35 — с состояниями страха и 23 больных с дистимическими состояниями.

Тревога у 9 человек входила в структуру депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза. Эти больные, помимо тералена, получали и антидепрессанты (мелипрамин, хлорацизин). Прежде всего терален освобождал этих больных от тревожных переживаний. У 6 человек тревога продолжала постепенно уменьшаться или исчезала вовсе в течение курса лечения продолжительностью до недели. Купировать острые взрывы тревоги, как это делается например с помощью амитал-натриево-кофеиновой смеси, тераленом не удавалось.

У 18 больных тревожный синдром наблюдался в рамках различных неврозов. Во всех наблюдениях, относящихся к этой группе, проявления тревоги заметно уменьшились или полностью устранились. В качестве иллюстрации приведем следующее наблюдение.

Наблюдение 1. Больная Р., 35 лет. Поступила с жалобами на периодически возникающие приступы тревоги, неустойчивое настроение, плаксивость, неприятные ощущения в области сердца и в животе. В анамнезе многочисленные эпизоды массивных ятрогенных воздействий. В 1957 г. после перенесенного гриппа врач высказал подозрение о наличии у больной септического эндокардита ревматической этиологии. В 1959 г. было высказано подозрение на инфаркт миокарда, в связи с которым предпринята госпитализация в стационар для соматических больных. В 1961 г. был заподозрен лейкоз. В течение последних лет больная находилась в условиях сложной семейно-бытовой ситуации, носившей конфликтный характер.

В течение двух недель после поступления в клинику неврозов больная была практически недоступна психотерапии из-за полной погруженности в болезненные переживания, носившие тревожно-ипохондрический характер. После назначения 10 капель тералена дважды в день состояние больной

значительно улучшилось: исчез тревожный фон настроения, стала более критически относиться к неприятным соматическим ощущениям, оказалась способной с большим вниманием и активностью относиться к психотерапии. После двухнедельного лечения тераленом в сочетании с психотерапией больная практически поправилась. Катамнестическое наблюдение, продолжающееся к моменту опубликования работы, свидетельствует о хорошей устойчивости лечебного эффекта.

Из 35 больных неврозами с состояниями страха у 19 он носил безотчетный, немотивированный характер. Во всех случаях наблюдался выраженный анксиолитический эффект тералена. У 16 больных страх имел, как правило, фабулу переживания, определенное содержание, мотивы, сопровождался защитными ритуалами и влиял на поведение больных, их деятельность и вообще на социальную активность. В этих случаях применение тералена смягчало аффективный компонент переживаний и фобий, не влияя на их содержание.

Наблюдение 2. Больной К., 45 лет, инженер. Страдает неврозом навязчивых состояний в течение более чем 10 лет. Основная жалоба — навязчивый страх неудержания газов в кишечнике. Поступил в клинику неврозов в крайне тревожном состоянии. Попытки применения для лечения больного нейролептиков фенотиазинового ряда (аминазина, пропазина) не привели к успеху. Напротив, они резко обострили вегетативные нарушения, имевшиеся у больного (повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы). Курс наркогипнотических процедур смог оказать лишь кратковременное положительное действие. Лишь применение тералена в дозе 30 капель 3 раза в день в течение месяца привело к значительному снижению аффективного напряжения, уменьшению тревоги, которое сопровождалось выравниванием настроения и существенным ослаблением неприятных ощущений в кишечнике. Однако сами навязчивые мысли и страхи о возможности неудержания газов в кишечнике в присутствии других людей и того «позора», который придется в этом случае пережить, у больного по существу остались в прежнем виде. Лишь продолжительная и упорная психотерапевтическая работа с больным, основанная на тщательном изучении психогенеза заболевания, позволила в определенной степени ослабить навязчивые страхи.

Дистимические состояния являлись объектом применения тералена у 14 больных неврозами и у 9 больных эпилепсией и органическими заболеваниями головного мозга с эпилептиформными проявлениями. Во всех случаях терален оказал хорошее успокаивающее действие, способствовал снижению напряженности, озлобленности, купировал дисфории.

2. Нарушения сна

При диссомнических расстройствах терален был применен у 61 больного. Из 32 больных неврозами с дизгипническим синдромом он оказал хорошее снотворное действие у 29 человек. У 3 больных истерией после вечернего приема тералена развилось состояние психомоторного возбуждения с тревогой и страхом, содержание и мотивы которых находились в связи

с особенностями
кой психогенной
было успешно к
29 больных
хическими забол
хозом, 8 — орган
1 — инволюцион
болеванием го
стройства засы
дениями и разл
сон стал удовл
ности, у 5 наст
поверхностным
ных имели ме
ствовало чувс
достаточной пр
ного эффекта
ние больших д
от нозологичес
удалось.

Сон, вызва
тяжесть в гол
применении д
психически бо
на следующий
утомляемость
чем другие сн

При лече
рушениями
применили
ными расст
коз беремен
ническим
9 больных
5 больных
зом с побс
этого лече
Нейров
но описы
различную

с особенностями личностной установки больных и специфической психогенной ситуации. Это психомоторное возбуждение было успешно купировано применением амитала натрия.

29 больных с нарушением сна страдали различными психическими заболеваниями: 18 маниакально-депрессивным психозом, 8 — органическими заболеваниями головного мозга, по 1 — инволюционным психозом, шизофренией и сосудистым заболеванием головного мозга. У 25 человек отмечались расстройства засыпания, поверхностный сон с частыми пробуждениями и различные комбинации нарушений сна. У 14 из них сон стал удовлетворительным по глубине и продолжительности, у 5 наступило облегчение засыпания, но сон оставался поверхностным, у 6 эффект не был достигнут. У 4 других больных имели место явления деперсонализации. У них отсутствовало чувство сна при объективно наблюдаемом сне достаточной продолжительности. В этих случаях положительного эффекта тералена не отмечалось, несмотря на применение больших доз (до 350 мг на ночь). Зависимости эффекта от нозологической принадлежности больного обнаружить не удалось.

Сон, вызванный тераленом, обычно был легким. Жалоб на тяжесть в голове по утрам или вялость, которые нередко при применении других снотворных, и в частности барбитуратов, психически больные не предъявляли. У больных неврозами на следующий день часто сохранялись вялость и повышенная утомляемость, хотя они переносили терален значительно легче, чем другие снотворные средства.

3. Вегетативные нарушения

При лечении больных с выраженными вегетативными нарушениями терален также оказался весьма эффективным. Мы применили его у 69 беременных женщин с нейро-вегетативными расстройствами, диагностируемыми как ранний токсикоз беременности, у 29 больных неврозами, у 30 больных хроническим алкоголизмом* при состояниях абстиненции, у 9 больных эпилепсией с диэнцефальными нарушениями и у 5 больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом с побочными явлениями, вызванными проводившимся до этого лечением.

Нейровегетативные расстройства у беременных, обычно описываемые под названием рвоты беременных, имели различную степень выраженности: от легкой тошноты и

* Исследование и лечение больных алкоголизмом осуществлялось Р. Х. Вельшикаевым.

гиперсаливации, головокружений, эпизодически возникавшей рвоты с ознобами или без них, умеренными неврастеническими проявлениями в одних случаях; многократных приступов рвоты с анорексией, прогрессирующим похуданием и резкой вегетативной и эмоциональной лабильностью, с бессонницей — в других, — до тяжелых состояний, вызванных неукротимой рвотой, с катастрофическим падением веса, явлениями интоксикации, сердечной слабости, частыми обмороками, аффективными расстройствами. Большая часть беременных лечилась амбулаторно на базе 31-й женской консультации Невского района г. Ленинграда (зав. А. И. Запрудская).

При приеме тералена в дозе от 15 до 45 мг в амбулаторных условиях рвота прекращалась уже на второй — третий, реже в последующие дни. Еще более быстрый лечебный эффект достигался при применении тералена в инъекциях (25 мг внутримышечно). У большинства больных быстро устранялись извращенные вегетативные реакции и восстанавливался нормальный вегетативный тонус. Аффективные нарушения и нарушения сна сглаживались вслед за этим, но медленнее, чем основные вегетативные расстройства. Полное выздоровление наступило у 50 из 69 женщин, страдавших рвотой беременных. Небольшие остаточные явления сохранялись у 17 из них. Значительное улучшение имело место у 2 больных. Эти результаты существенно превосходят эффективность лечения таких же больных другими нейролептиками (аминазином и пипольфеном).

У 23 больных невротизмами с вегетативной дисфункцией (среди них преобладали больные с возбуждением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы) терален оказывал нормализующее действие. В результате лечения удельный вес больных с амфотоническими реакциями со стороны вегетативной нервной системы возрос с 6,2 до 37,8%.

Наблюдение 3. Больной Х., 42 лет, инженер. Поступил с жалобами на приступы, сопровождающиеся чувством жара, резкой потливостью, дрожью во всем теле, усилением саливации, метеоризмом, учащением пульса, головными болями, тошнотой, страхом смерти. В генезе заболевания принимали участие два основных фактора — перенесенный 4 года назад грипп, после которого возникли нерезко выраженные вегетативные расстройства (но без снижения работоспособности и невротизации личности), и неудачный брак, который привел к возникновению сложной психотравмирующей ситуации и по существу декомпенсировал больного. Приступы выраженных вегетативных нарушений оформились именно в моменты семейных ссор.

Применялось комплексное лечение, включавшее, помимо психотерапии, рассасывающие препараты (лидазу, фибс, алоэ, бийохиноль) и терален в дозе 25—30 капель два раза в день в течение трех недель. Было достигнуто значительное смягчение вегетативных приступов, ослабление тревоги и связанные с этим улучшение сна и повышение аппетита. Однако разрешение патогенной ситуации оказалось практически невозможным и полного выздоровления не наступило.

У 30 больных хроническим алкоголизмом терален оказал существенное положительное влияние на вегетативные нарушения, связанные с состояниями похмелья. У больных уменьшались явления гипергидроза, жажда, дрожание рук, языка, наступало общее успокоение больных, ослабление аффекта страха, выравнивание настроения, восстановление сна. Терален оказывал на больных более мягкое и менее токсическое действие по сравнению с аминазином, нозинаном, галоперидолом, но по влиянию на аффективную сферу уступал либриуму. У больных с выраженными явлениями астении более благоприятное действие отмечалось при сочетании тералена с тонизирующими общеукрепляющими средствами. На больных с абстинентным синдромом подтвердилось спазмолитическое действие тералена, выражавшееся в уменьшении судорожных явлений и болевых ощущений в скелетной мускулатуре.

В нашем распоряжении имеются наблюдения, свидетельствующие о хорошем лечебном действии тералена на некоторые осложнения лекарственной терапии у психически больных. Это качество тералена представляется особенно ценным, так как все применяемые в настоящее время психотропные средства обладают рядом побочных эффектов — от просто неприятных (таких, как потливость при приеме мелипрамина) до серьезных, требующих лечебного вмешательства (как, например, судороги шейных мышц при приеме мажептила).

Побочные явления в форме паркинсонического синдрома обычно успешно снимаются артаном и его аналогами. Другие же, особенно вегетативные проявления, до сих пор не имели корректора. Ниже приводятся наблюдения, иллюстрирующие высокую эффективность тералена при осложнениях, проявляющихся вегетативными расстройствами.

Наблюдение 4. Больной Д., страдавший шизофренией, при приеме галоперидола в обычных дозах сразу же начал жаловаться на тошноту, головокружение. У него появились гиперемия лица, потливость, тахикардия и другие вегетативные симптомы, препятствующие продолжению приема галоперидола. Назначение тералена по 5 капель три раза в день за неделю до возобновления приема галоперидола изменило реакцию на него больного и повторный курс лечения был успешно завершен.

Наблюдение 5. Больной К., 60 лет, пенсионер. Страдает маниакально-депрессивным психозом. Всегда отличался идиосинкразией ко многим лекарственным препаратам, например к кофеину. Применение мелипрамина и траусабуна даже в минимальных дозах вызывало тремор, тахикардию, озноб, резкое падение веса. Это делало практически невозможным лечение антидепрессантами, и последняя депрессивная фаза затянулась свыше года. Уже через 30 мин. после приема тералена в количестве 10 мг отмеченные побочные явления, вызванные траусабуном, исчезли. Назначение регулярных приемов тералена позволило довести курс лечения траусабуном до конца.

Наблюдение 6. Больной Т. (шизофрения с массивным бредом преследования) не мог лечиться нейролептиками, так как уже при приеме малых

доз у него возникали выраженные побочные явления. Так при приеме галоперидола в дозе по 1,5 мг три раза в день уже на второй день появились резкие проявления паркинсонизма со спастической кривошеей. Больному отменили галоперидол и назначили аминазин по 50 мг трижды в день и 2 таблетки артана. После этого внезапно развилось делириозное состояние. Тогда были отменены все нейролептики и проведен «курс подготовки» к основному лечению. С этой целью был назначен терален в дозах 45 и 90 мг в течение двух дней. После этого стало возможным довести до конца курс лечения полными терапевтическими дозами галоперидола.

Таким образом, способность тералена коррегировать нежелательные эффекты других нейролептиков значительно расширяет терапевтические возможности психиатра.

В двух случаях резкие вегетативные нарушения возникли у больных при отмене больших доз нейролептиков и антидепрессанта (синдром абстиненции). Терален в дозах, не превышающих 30 капель в день, разделенных на 3 приема, значительно облегчал состояние больных.

Наблюдение 7. Больной Б., страдающий шизофренией с упорным галлюцинозом, длительное время получал 15 мг триперидола и 30 мг мажептила в сутки. При внезапной одномоментной отмене препаратов развилось тяжелое состояние абстиненции с рвотой, головокружением, слабостью, потливостью, падением артериального давления. После повторного приема тералена в дозе 15 мг эти явления исчезли.

Наблюдение 8. Больной Л., страдающий маниакально-депрессивным психозом, получал более 4 месяцев подряд 400 мг мелипрамина в сутки. После резкой отмены препарата почувствовал себя плохо. Жаловался на сильные боли в мышцах, ломоту в костях, тошноту, перестал спать. Прием 5 капель тералена полностью купировал эти явления.

4. Психотические состояния

Мы располагаем лишь единичными наблюдениями, в которых предпринимались попытки лечения тераленом выраженных психотических состояний. Один больной инфекционным психозом с изменением сознания, страхами, беспокойством получал терален «в чистом виде», другой — со сходным синдромом — в сочетании с нозинаном. У первого больного было отмечено значительное улучшение состояния. У второго наблюдался полный выход из психоза. Кроме того, лечение тераленом (300 мг в сутки в течение месяца) без эффекта получал больной шизофренией с сенестопатически-ипохондрическим синдромом. Малочисленность собственных наблюдений подобного рода не позволяет сделать окончательного вывода об эффективности тералена при заболеваниях, протекающих со сложными психотическими синдромами.

Осложнений при применении тералена мы не наблюдали. Побочные эффекты были редки, нерезко выражены и заключались в возникновении сонливости, вялости, быстрой утомляемости и других астенических явлений, главным образом в первые дни приема препарата. В некоторых случаях

имели место жалобы на головокружения, сердцебиения, мышечную адинамию. Эти явления чаще развивались у беременных с т. н. ранними токсикозами и у некоторых больных невротами. Присоединение тонизирующих и общеукрепляющих средств в этих случаях быстро устраняло подобные явления. У больных психозами побочных явлений, как правило, не наблюдалось. Привыкания к препарату отмечено не было. Однако при длительном применении препарата у психотических больных положительный эффект со временем несколько ослабевал, и поэтому дозы приходилось постепенно увеличивать. Что же касается больных невротами и беременных женщин, страдающих рвотой, то в этой группе уменьшения терапевтической активности препарата на протяжении всего курса лечения (3—4 недели и более) мы не отмечали.

Выводы

1. Клиническое исследование лечебного действия тералена показало высокую терапевтическую активность этого препарата при патологических аффектах тревоги, страха и дистимических состояниях у больных различными нервно-психическими заболеваниями, при расстройствах сна различного генеза и разнообразных вегетативных дисфункциях, в том числе возникающих при лечении психически больных большими дозами некоторых нейролептиков и при внезапном прекращении продолжительного приема нейропсихотропных средств.

2. Широкий диапазон терапевтических доз, разнообразие и удобство форм применения (капли с небольшой концентрацией препарата, ампулы для инъекций) предоставляют врачу возможность широко варьировать при назначении тералена для различных целей у разных групп больных.

3. Терален является оригинальным препаратом, отличающимся по широте и выраженности действия от малых транквилизаторов типа андаксина, элениума и седуксена и мягкостью эффектов от аминазина и нозинана (тизерцина), к которым он близок фармакологически. Выраженное нейролептическое действие выгодно отличает его от таких вегетотропных препаратов как пипольфен и димедрол.

4. Сочетание отчетливого транквилизирующего и нейролептического действия с противорвотным и нормализующим нарушенный вегетативный тонус в целом, а также наличие антигистаминных свойств определяют широкие показания для применения тералена не только в неврологии, психиатрии и пограничных областях, но и в соматической медицине.

5. Хорошая переносимость препарата больными и отсутствие осложнений определяют безопасность его применения в амбулаторных условиях и допускают его использование при широком круге заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Courvoisier S., Duerot R., Fournel I. — Arch. Pharmacodyn., N 1, 90, 1958
2. Rosenblum I., Zweifach A. — Journ. Pharmacol. Exper. Therap. N 1, 58—63, 1964
3. Baruk H., Lanuay I. — Etude de Psychopharm., NN 25, 32, 30, 1966
4. Gurtler, Khene Seos. — Congress de Psychiatrie et Neurologie. Paris, 1958
5. Fernandez-Zoila, Basset, Leberton. — Press Medical, N 23, 935, 1959
6. Pelissier, Maserau, Fornegran. — Ann. med.-psychol., N 2, 346, 1959
7. Bonnier, Lavoine, Josse G. — La Gasette de la Sante Publique. N 3, 227, 1960
8. Benoit J., Naviau J., Fouche O., Serret M. — Societe med.-psychol., N 2, 56, 1961
9. Lecomt G., Memoin A. — Societe de Neuro-psychiatr. Lyonnaise, N 5, 64, 1959
10. Memoin A. — These de Medicin, N 5, Paris, 1960
11. Baruk H. — Echos de la Medicin, N 22, 3, 1960
12. Baruk H., Lanuay J. — Gas. Med. de France, N 7, 8881, 1961
13. Suttel R., Augie S. — Gas. Med. de France, N 7, 955, 1961
14. Zapletalek-Strnad. — Arch. nevrol. superior., N 4, 437, Praha, 1966
15. Due N., Templ P. — Jorn. Medical Lanquedoc., N 5, 45, 1961
16. Gurtler J., Coralsky A. — Echos de la medicin., N 22, 3, 1961
17. Baruk H., Lannay J. — Ann. med.-psychol., N 5, 923, 1960
18. Josse G., Lavuane M. — Gasette medical de France, N 2, 193, 1961
19. Sigvald J., Bouttierre D. — Marques Semain Hospit, N 40, 41, 2215, 1960
20. Шаманина В. М., Завидовская Г. И. — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, вып. II, стр. 1741, 1964
21. Тимофеев Н. Н., Тимофеева А. Н., Замаховер Ш. М. — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, № 4, 1967
22. Немчин Т. А., Тупицын Ю. Я. В сб.: Вопросы психиатрии и невропатологии, № 11, 218, Л. 1965

О НЕКОТОРЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭЛЕНИУМОМ

О. А. Балунов, А. А. Брамсон, М. М. Рабинович

6-я психиатрическая больница Ленгорздравотдела (гл. врач — А. А. Куракин). Руководитель работы ст. научн. сотр. — Ю. Л. Нуллер

Хлордиазепоксид (либриум, элениум), производное бензодиазепина, применяется при лечении неврозов, психических заболеваний и в соматической медицине. Этому способствует не только высокая эффективность препарата, но его малая токсичность и большая терапевтическая широта.

В обширной литературе, посвященной применению элениума, нам не удалось найти описания тяжелых побочных явлений. Даже при значительных передозировках и отравлениях либриумом, принятого в дозах до 1000 мг, у больных отмечалась только сонливость, атаксия, дизартрия [1]. Поэтому наблюдавшиеся нами в относительно короткий период серьезные осложнения у 4-х больных при лечении элениумом с нашей точки зрения представляют определенный интерес.

Наблюдение 1. Больная П., 58 лет. Развитие нормальное, в детстве перенесла ряд инфекций; последние 15 лет страдает гипотонией, артериальное давление 100/60, 90/50 мм рт. ст. Менопауза с 33 лет. По характеру нерешительная, мнительная, тревожная.

Психически больна с 46 лет, неоднократно госпитализировалась по поводу инволюционного психоза с тревожно-ипохондрическим синдромом. Настоящее ухудшение наступило в марте 1966 года: нарушился сон, снизилось настроение, обострились ипохондрические переживания. Врачом диспансера назначен элениум, который принимала с 4/IV по 11/IV 1966 года по 20 мг в сутки.

С 8/IV появилась слабость в руках и ногах, затруднения при ходьбе — «ноги подкашиваются».

9/IV усилилось пошатывание, возникли головные боли и головокружения. Осмотрена амбулаторно невропатологом, который отмечает общую вялость, замедленность движений, снижение мышечного тонуса, смазанную речь, АД 160/90 мм рт. ст.

С 11/IV эпизодически стали возникать слуховые обманы угрожающего характера, ранее никогда не наблюдавшиеся. Отменен элениум.

13/IV поступила в больницу.
13/IV—15/IV жалуется на слабость, затруднение речи, «язык не шевелится», отмечает чувство общей измененности «не чувствую себя». Вялая, ходит с трудом, походка мелкими шажками, с широко расставленными ногами, склонна к топтанию на месте при начале ходьбы. Общее состояние больной удовлетворительное, кожа обычной окраски, температура нормальная, артериальное давление 110/90 мм рт. ст. Брадикинезия, гипомимия лица, редкое мигание, монотонная речь. Имеется диффузное снижение мышечной силы, больше в ногах, тонус понижен, сухожильные рефлексы вялые.

РОЭ — 31 мм/час., лейкоц. — 6300, эритроц. — 4 200 000, гемогл. — 72%, формула без изменений.

С 16 по 20/IV состояние улучшилось, самостоятельно ходит, речь четкая. В последующие 15—20 дней постепенно исчезли явления амиостатического синдрома, артериальное давление и картина крови нормализовались. Выписана домой.

Наблюдение 2. Больная Л., 66 лет. Развивалась правильно, ничем не болела. Окончила 4 класса, не работала, домохозяйка. По характеру спокойная, уравновешенная, общительная. Более 15 лет страдала гипертонической болезнью, в 1960 году перенесла инфаркт миокарда. Артериальное давление колебалось в пределах 130/80—150/90 мм рт. ст. В 1964 году лежала в инфекционной больнице по поводу какого-то заболевания, которое сопровождалось высокой температурой и сонливостью.

Психически больна 8—10 месяцев: появилась тревога, страхи, бессонница, суицидные мысли. 21/II 1966 года поступила в больницу. В отделении: угнетена, подавлена, тревожна, ипохондрична, высказывала бредовые идеи виновности, безнадежности.

Данные объективного обследования: повышенного питания, пульс — 78 уд. в 1 мин. Сердце расширено влево, тоны приглушены, артериальное давление 150/90 мм рт. ст. Зрачки равномерные с удовлетворительными реакциями на свет. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Симптомов очагового поражения цнс не обнаружено. Рентгеноскопия грудной клетки выявила эмфизему легких, прикорневой фиброз.

С 25/II 1966 года получала комбинированное лечение пропазином (100 мг), хлорацизином (30 мг) в сочетании с элениумом (40 мг).

22/III, на 26-й день лечения появилась слабость в руках и ногах, неуверенная, шаткая походка; определяется снижение мышечного тонуса и силы в конечностях, больше в ногах. Общее состояние удовлетворительное, артериальное давление 180/100 мм рт. ст.

23/III появились слуховые обманы, слышала мужские голоса, которые звали ее, просили о помощи, о спасении. Жаловалась на слабость, головокружение, затруднение дыхания: «не дышится полной грудью». Речь монотонная, медленная, слегка дизартричная. Больная не ходит, ест с помощью персонала.

24/III — состояние тяжелое, лежит в кровати на спине, глаза закрыты, не отвечает на вопросы, не реагирует на обращения, на болевые раздражители дает защитную реакцию. Внешне — впечатление глубокого сна. Цвет кожных покровов нормальный. Пульс хорошего наполнения 100 уд. в мин., дыхание поверхностное, редкое, с всхрапыванием, без участия мышц грудной клетки. Зрачки на свет реагируют удовлетворительно, слева чуть слабее. Роговичные рефлексы живые. Тонус мышц низкий. В пальцах правой руки нерезко выраженный мелко-амплитудный, ритмический гиперкинез. Сухожильные рефлексы в руках средней живости, равномерные, в ногах очень низкие. Патологических знаков нет. Температура тела 36,4°, АД 230/120 мм рт. ст. РОЭ — 35 мм/час, лейкоц. — 10 100, гемоглобин — 83%, формула без патологии. В таком состоянии больная находилась 18 часов.

25/III утром открыла глаза, узнала персонал. Жаловалась на общую слабость, «не могу рук поднять», голос тихий, не совсем четкая речь. Ды-

хание ровное, пульс 82 уд. в мин. Артериальное давление 180/90 мм рт. ст. Кормится с рук персонала, ест достаточно.

26/III сознание ясное, по существу отвечала на вопросы, жаловалась на слабость. Сообщила, что была «как в тумане», «не могла пошевелиться, слышала вопросы, но не могла ответить». Отмечает по ночам страх, угрожающие голоса.

27/III развилось тяжелое состояние, аналогичное состоянию 24/III, длившееся 16 часов, с выходом в выраженную астению и с отдельными делириозными переживаниями в последующие 2 ночи.

Неврологические нарушения и астения сохранялись в течение месяца. Выписана домой.

Д и а г н о з: гипертонический психоз. Тревожно-депрессивный синдром.

Наблюдение 3. Больная С., 66 лет. Родилась в здоровой семье, развивалась правильно. Спокойная, уравновешенная, настойчивая по характеру. С 46 лет страдала гипертонической болезнью. Психически больна с весны 1965 года, когда снизилось настроение, появилась тревога, подозрительность; совершила суицидную попытку, после которой была помещена в психиатрическую больницу. Повторная госпитализация 26/XII 1965 года, в связи с рецидивом заболевания. В больнице наблюдался тревожно-ипохондрический синдром с навязчивыми страхами острых предметов.

Физическое состояние при поступлении удовлетворительное, пульс 72 уд. в мин., артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Имеется нерезко выраженный атеросклероз, гипертоническая болезнь 1—2 ст. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. Симптомов очагового поражения цнс не было. Рентгеновские данные показывали увеличение сердца в поперечнике за счет обоих желудочков. Анализы крови и мочи без патологии.

С 29/XII получала комбинированное лечение аминазином (75 мг) с мелипрамином (100 мг), хорошо переносила его.

С 13/III 1966 года назначен дополнительно элениум в дозе 10 мг в сутки.

16/III появились жалобы на общую слабость, головные боли, слабость в ногах «ноги не ходят», походка неуверенная, шаткая, мелкие, шаркающие шаги.

17/III плохо спала, появились слуховые обманы, нарастала мышечная слабость.

18/III—20/III — лежит в кровати на спине, ходить не может, жалуется на слабость и боль в ногах. Речь монотонная, немодулированная, лицо гипомимично, редкое мигание, олигобрадикинезия, диффузное снижение мышечной силы и тонуса, больше в ногах. Сухожильные рефлексы вялые. Патологических знаков нет. Прием элениума отменен. Сухожильные рефлексы низкие.

21—24/III нарастающее ухудшение состояния. Температура 37,4—38,5°, дыхание поверхностное, редкое, с затрудненным выходом, тоны сердца глухие, пульс 96 ударов в мин., артериальное давление 180/100 мм рт. ст. По ночам беспокойна, в пределах кровати что-то ищет, сбрасывает одеяла, производит защитные движения руками, наливает воду в несуществующий стакан. Слышит голоса мальчишек, которые ей угрожают, просит прогнать их. Днем спокойна, но вяла, сонлива, на вопросы почти не отвечает.

25—30/III состояние тяжелое, сознание нарушено по делириозно-аминитивному типу. Температура 37,4—37,8°, РОЭ — 42 мм/час, лейкоцитов — 10 000. Тоны сердца глухие, дыхание поверхностное, редкое. В легких без патологических изменений. Отмечается тремор губ, рук, положительные симптомы орального автоматизма, амиостатический синдром.

31/III—2/IV состояние улучшилось; дыхание ровное, температура нормальная, сознание ясное, галлюцинаций нет, имеется частичная амнезия на прошлые дни.

К 40 дню исчезла неврологическая симптоматика и астения, артериальное давление и картина крови нормализовались несколько раньше.

Диагноз: гипертонический психоз. Тревожно-ипохондрический синдром.

Наблюдение 4. Больная М., 65 лет. Росла и развивалась правильно, образование начальное, работала кондуктором. По характеру мнительная, тревожная, обидчивая. В период блокады Ленинграда перенесла алиментарную дистрофию. С этого времени страдает гипертонической болезнью. Психически больна с 1951 г.; многократно госпитализировалась в психиатрические больницы по поводу тревожно-ипохондрических состояний. Настоящее ухудшение наступило в августе 1965 г. Больная стала тревожной, плаксивой, плохо спала и ела. 2/IX 1965 г. поступила в больницу. В отделении настроение снижено, тревожна, ипохондрична, жалобы на головные боли, бессонницу, неприятные ощущения в груди, животе.

Физическое состояние: общий атеросклероз, кардиосклероз, гипертоническая болезнь II ст., артериальное давление 140/70, 150/80 мм рт. ст. В неврологическом статусе определялись остаточные явления перенесенного в прошлом нарушения мозгового кровообращения с умеренно выраженным левосторонним гемипарезом.

С 2/III 1966 года к комбинированному лечению аминазином с мелипрамином (100 мг) присоединен элениум в дозе 10 мг.

6/III появилась слабость в ногах, затруднения при ходьбе, не могла передвигаться без посторонней помощи, жаловалась на вялость, затруднения дыхания — «не могу полностью вздохнуть». Отмечалось повышенное артериальное давление — до 180/100—200/100 мм рт. ст., задержка мочи. Прием элениума отменен.

В течение 7—12/III нарастали явления общей слабости — больная не ходит, лежит в постели, температура 37,5—37,9°. Дыхание ровное, но поверхностное, пульс 78 уд. в мин. РОЭ 41 мм/час, лейкоцитов — 7400. Плохо спит, по ночам наблюдается легкая спутанность. Лицо гипомимично, мигание редкое, олигобрадикинезия, симптомы орального автоматизма, мышечный тонус низкий, особенно в ногах. Умеренно выраженный левосторонний гемипарез. Сухожильные рефлексы на руках снижены, на ногах не вызываются.

В последующие дни состояние постепенно улучшилось, температура нормализовалась, дыхание ровное. Жалобы на слабость, головные боли, вялость, астенизирована. Амнестический синдром с меньшей выраженностью симптомов сохранялся до 20 дней; в этот же период нормализовалось артериальное давление и картина крови. Выписана домой.

Диагноз: гипертонический психоз. Тревожно-ипохондрический синдром.

Общим для всех четырех наблюдений явилось то, что осложнения развились у больных пожилого возраста (старше 50 лет) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Дозы элениума были малыми или средними (10—40 мг). То, что осложнения возникли вследствие приема элениума подтверждается, во-первых, их связью во времени с началом терапии: у 3-х больных они возникли на 4—5-й день и только у одной больной — на 26-й день. Во-вторых, у всех больных осложнения начались одинаково — с явлений мышечной релаксации, являющейся частым побочным эффектом элениума. Мышечная релаксация быстро нарастала, достигая степени выраженного амнестического синдрома. У всех больных наблюдалась своеобразная дизартрия, при которой речь была похожа на речь пьяного. Складывалось впечатление, что из-

менение речи связано с нарушением координации движений языка; жалобы больных подтверждали это предположение — «язык не шевелится». Нарушения дыхания были однотипными, с недостаточным участием мышц грудной клетки. Позже возникали психотические расстройства в виде спутанности сознания, делирия. В одном случае было глубокое оглушение с периодическими переходами в сопор. Соматические изменения развивались параллельно и выражались повышением температуры и артериального давления, ускорением РОЭ, умеренным лейкоцитозом, у одной больной была задержка мочи.

Улучшение состояния начиналось с восстановления дыхания, нормализации температуры, исчезновения галлюцинаций. Снижение мышечного тонуса, арефлексия, проявления амиостатического синдрома были наиболее торпидными и исчезали только к 30—40 дню. К этому же времени проходила и астеня, наблюдавшаяся у всех больных. Из приведенных описаний видно, что у всех больных, по существу, имели место явления одного и того же характера, но с разной степенью выраженности.

Таким образом, клиническое сходство этих состояний, возникновение их в непосредственной связи с приемом элениума и особенности динамики позволяют расценивать их как осложнение при лечении элениумом. Механизм этих осложнений в настоящее время остается неясным.

Вряд ли можно говорить о несовместимости препаратов, как о причине осложнений, так как у первой больной элениум применялся «в чистом виде». Предположение о прямом токсическом воздействии элениума на центральную нервную систему, казалось бы, подтверждается явлениями нарушенного сознания, но и это предположение мало вероятно, поскольку доза препарата и сроки его применения были небольшими, а по литературным данным, известно, что даже отравление большими дозами либриума (элениум) до 1000 мг, не сопровождалось подобными нарушениями сознания [1]. Вероятнее, что функциональная недостаточность сосудистой системы является предрасполагающим фактором, создающим готовность к развитию так называемых реакций экзогенного типа. Возможно, определенную роль играла индивидуальная чувствительность больных к препарату. Но большое значение, по видимому, имели те гемодинамические нарушения, которые возникли после дополнительной нагрузки на сердечно-сосудистую систему вследствие вызываемой препаратами этой группы выраженной миорелаксации, в том числе и дыхательной мускулатуры [2, 3], что затруднило венозное кровообращение. Эти нарушения могли послужить пусковым механизмом дальнейших гемодинамических расстройств.

Последнее предположение находит себе подтверждение в сообщениях многих авторов о большей частоте делириев при лечении психотропными средствами больных с атеросклерозом и органическим поражением головного мозга [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gjerris F. — Danish med. bullet., 1966, 13, № 6—7, 170
 2. Dalen J. E. et al. — Anesthesiology, 1969, 30, № 3, 259
 3. Sinha J. N., Dixit K. S., Srimal R. C., Bhargava K. P. — Japan. j. pharmacol., 1968, 18, № 19, 48
 4. Kahr H., Battegay R., Pöldinger W. — Arzneimittel-Forsch., 1966, 16, № 2a, 242
-

Нейропсихотроп
ТРУДЫ Л
ПСИХОНЕВ

Том LV

О РЕАКЦИЯ
ПРИ Л

Отделение фарм
дитель — проф.
вательского пси

Артан (о
лежит к груп
няется для к
т. н. нейроле
В литера
артана появ
протекающи
такая особе
всей группе
ку — атропи
Мы наб
шихся псих
Из 14 боль
френией (у
синдром),
кально-деп
стировано
тической э
дром). Воз
старше 50
Все бол
тропных п
жептил, ф
артана та

О РЕАКЦИЯХ ЭКЗОГЕННОГО ТИПА, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТАНОМ (ЦИКЛОДОЛОМ)

Е. Ф. Бажин, О. Ф. Ерышев

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хвильвицкий) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Артан (отечественное наименование — циклодол) принадлежит к группе центральных холинолитиков и широко применяется для купирования побочных действий нейролептиков — т. н. нейролептического синдрома.

В литературе почти одновременно с широким применением артана появились указания на его способность вызывать остро протекающие психические расстройства (1—5). Как известно, такая особенность действия в той или иной степени присуща всей группе центральных холинолитиков и ее родоначальнику — атропину.

Мы наблюдали подобные явления у 14 больных, лечившихся психотропными препаратами в комбинации с артаном. Из 14 больных (12 мужчин и 2 женщины) 8 страдали шизофренией (у всех больных был галлюцинаторно-параноидный синдром), 4 больных находились в депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза и у 2 больных было диагностировано органическое поражение головного мозга травматической этиологии (сенестопатически-ипохондрический синдром). Возраст больных колебался в пределах от 25 до 57 лет, старше 50 лет было только двое больных.

Все больные получали средние дозы разнообразных психотропных препаратов (аминазин, трифтазин, галоперидол, мажептил, френолон, резерпин, мелипрамин и нозинан). Дозы артана также были разнообразными: от 5 мг до 30 мг в сутки. Сравнительно высокие дозы артана, — выше 15 мг в сутки,

назначались в связи с выраженностью нейролептического синдрома, который меньшими дозами корректора не купировался.

Можно было отметить два типа возникновения острых психических расстройств. В первом случае (у 5 больных) психические расстройства возникли сразу же после самого первого приема минимальной дозы артана, т. е. 5 мг. У других больных (9 человек) психоз развился в течение длительного курсового приема препарата.

Независимо от длительности приема артана клиническая картина возникавших психических расстройств оказалась одинаковой. Они вспыхивали внезапно и чаще всего в вечернее или ночное время. Больные становились суевливыми, постоянно куда-то стремились, часто что-то искали, ловили руками, стряхивали с себя, пристально рассматривали. Лицо попеременно выражало то растерянность, недоумение, то страх. В этом состоянии контакт с больными был затруднен: речь больных была неразборчива, смазана, отрывочна. На вопросы больные либо не отвечали совсем, либо, начиная отвечать, легко сбивались, умолкали. Часто отмечалась бессвязная спонтанная речь. По отрывочным высказываниям можно было понять, что больные дезориентированы в окружающем, испытывают обильные слуховые и зрительные галлюцинации или даже полностью переживают иную ситуацию: один из больных будто бы находился в лесу и собирал грибы, другой ловил рыбу и т. п. Ориентировка в собственной личности сохранялась.

Затем часто двигательное беспокойство усиливалось, больные становились резко возбужденными, громко кричали, прятались, пытались бежать. Лицо выражало ужас. В этот период больные были совершенно недоступными контакту, спонтанная речь также отсутствовала.

В период острых психических расстройств можно было отметить резкую гиперемию лица, расширение зрачков, тахикардию до 110—120 ударов в минуту. Артериальное давление падало до 100/60—90/50 мм рт. ст.

Длительность острого психотического состояния была различной, в среднем она составляла около 1—2 часов. Постепенно двигательное беспокойство уменьшалось, у больных появлялась вялость, сонливость, затем наступал сон, который продолжался около 3—4 часов. После пробуждения больные обычно жаловались на слабость, головную боль, как правило, обнаруживалась почти полная амнезия острого периода, некоторые больные с большим трудом, смутно вспоминали отдельные эпизоды.

Наблюдение 1. Б-ой К., 45 лет, инженер. Диагноз: атипичный маниакально-депрессивный психоз, депрессивно-параноидный синдром.

В анамнезе малярия и тяжелый ушиб головы с длительной потерей сознания.

В процессе лечения больной получал тизерцин (150 мг в сутки). В связи с появившейся общей скованностью и тремором больному был назначен артан. Около 19 часов больной получил первую таблетку артана (5 мг). Примерно в 21 час стал суетливым, невпопад отвечал на вопросы, с недоумением озирался по сторонам, затем забрался с ногами на кровать и закрылся одеялом с головой. При расспросах сбивчиво отвечал, что «здесь идет дождь», неожиданно выкрикнул: «Хорошо, что идет дождь, а то муки мало!». С кровати пытался влезть на подоконник, показывая при этом, что прямо из коридора течет под кровать ручей. Речь стала бессвязной, по отдельным словам можно было понять, что больной «читает нравоучение» своему сыну. Тут же отплевываясь, говорил, что с потолка ему в рот сыплется песок. Пытался связать две подушки вместе и перекинуть их через плечо, что-то бессвязно бормотал о рыбалке. Потом, со страхом озираясь по сторонам, прятал эти подушки, от кого-то отмахивался, громко выкрикивал бессвязные слова, стремился бежать, порвал на себе рубашку.

После внутримышечного введения 50 мг аминазина двигательное беспокойство несколько уменьшилось, примерно, через три часа после появления описанных расстройств больной уснул. Утром больной был спокоен, жаловался на слабость и вялость. С удивлением выслушал рассказ о своем вчерашнем состоянии, сказал, что совершенно ничего не помнит, но как будто бы видел во сне одного из своих сыновей и «еще что-то про рыбалку».

Острое психотическое состояние, возникшее у больного К. характеризовалось дезориентировкой в окружающей ситуации, слуховыми и зрительными галлюцинациями, периодически носившими сценopodobный характер, растерянностью, временами аффектом страха, двигательным возбуждением. Такая клиническая картина, по-видимому, должна быть определена как делирий. Однако это делириозное состояние имеет ряд характерных особенностей, которые отличают его от других подобных состояний, в том числе и алкогольного делирия. К ним относятся, во-первых, выраженная речевая бессвязность и, во-вторых, глубокая амнезия острого периода.

Сходная клиническая картина была описана рядом авторов [1, 3—5, 7—14], изучавших делириозные состояния, вызванные приемом центральных холинолитиков. Именно такие психические расстройства наблюдались нами при приеме здоровыми добровольцами «делирогенных» доз амизила (бенактизина) [13], а также при самонаблюдении [14].

Психические расстройства, возникавшие при приеме артана, не ограничивались клинической картиной делирия. У двух больных наблюдалось развитие своеобразного состояния, когда появлялась эйфория, больные почти постоянно улыбались, отмечалась рассеянность, несобранность, забывчивость. Больные забывали куда и зачем идут, о чем говорят, многократно повторяли одно и то же, переспрашивали. Отмечалась психическая и моторная заторможенность, больные постоянно сидели или лежали на одном месте, были

полностью бездеятельными, они не сразу понимали о чем их спрашивают, не могли выполнить по первой просьбе самых простых инструкций, производили впечатление беспомощных.

В беседе можно было выяснить, что больные все время оставались полностью ориентированными и у них не возникало никаких острых психотических расстройств (тревоги, страха, зрительных галлюцинаций). Все эти нарушения продолжались обычно дольше, чем делирий, они тянулись 1—2 дня.

Наблюдение 2. Б-ая М., 37 лет, врач. Диагноз: маниакально-депрессивный психоз. Депрессивно-параноидный синдром. Больная дважды переносила сотрясения головного мозга, одно из них с длительной потерей сознания, кроме того страдала каким-то аллергическим заболеванием, которое диагностировалось как «васкулит неясной этиологии».

Больная лечилась трифтазином в комбинации с мелипрамином. Возникшие при этом нейролептические расстройства (тремор, скованность) купировались приемом 15 мг артана. Доза артана в последующем была повышена до 20 мг. Через 8 дней после повышения дозы артана больная стала эйфоричной, часто улыбалась, говоря при этом, что стала «легкомысленной и глупой», не могла понять причину своей веселости. Речь стала сбивчивой, часто отвлекалась от темы разговора, как будто забывая о чем говорила, замолкала, либо перебивала собеседника, часто переспрашивала. Соглашалась с тем, что стала забывчивой, не помнила куда и зачем идет, куда положила ту или иную вещь, с кем и о чем только что говорила. Предоставленная сама себе, часами сидела на постели, больную приходилось приглашать есть, мыться и т. п., была полностью бездеятельной.

Такое состояние тянулось около 3 дней, незначительно изменяясь в своей интенсивности (несколько ослаблялась или усиливалась «рассеянность»).

После отмены артана все эти расстройства исчезли, примерно, через сутки. При расспросах о перенесенном ею состоянии больная говорила, что плохо помнит подробности, но все же припоминает, что «память была плохой», была «рассеянной и бестолковой».

Характерными чертами этого состояния были заторможенность, тугоподвижность мышления, замедленное реагирование на внешние раздражители, эйфория, какая-либо продуктивная психопатологическая симптоматика (бред, галлюцинации, расстройства ориентировки) отсутствовала. После выхода из этого состояния отмечалась частичная амнезия. Такая клиническая картина, по-видимому, скорее всего должна быть определена как состояние оглушения с элементами эйфории.

Данное состояние, по-видимому, следует рассматривать как один из возможных клинических вариантов психических нарушений, возникающих при приеме центральных холинолитиков. М. А. Гольденберг [6] отмечал, что первой стадией атропинового делирия является состояние нарастающего оглушения. Отметим, что мы также наблюдали оглушение у нескольких здоровых добровольцев, принимавших амизил [13].

Следует упомянуть еще одно своеобразное состояние, которое возникало у ряда больных, принимавших артан. Спустя 20—30 минут после приема артана больные отмечали, что ис-

пытывают особое состояние, которое они сравнивали с легким опьянением: отмечалось незначительное головокружение, легкое пошатывание, ощущение легкости, удовольствия, некоторой приподнятости настроения. Подобное «опьянение» обычно продолжалось около часа.

Мы можем, следовательно, отметить три вида психических нарушений, возникающих при приеме артана: делирий с явлениями речевой бессвязности и глубокой амнезией, оглушение с элементами эйфории и, наконец, своеобразное состояние, которое можно условно назвать «артановым опьянением». В большинстве случаев эти состояния внезапно возникали и также остро исчезали.

Естественно возникает вопрос: являются ли описанные психические расстройства следствием одной только интоксикации артаном или быть может они связаны с приемом других психотропных средств, т. к. почти любое современное психотропное средство при определенных условиях обладает психодизлептическим эффектом и может вызвать лекарственный психоз [15, 16].

Однако нам кажется возможным предполагать, что в приводимых наблюдениях основную роль в возникновении острых психических расстройств сыграл именно артан. В пользу этого предположения говорит прежде всего то, что у некоторых больных развитие психических расстройств прямо совпадало по времени с приемом артана. Кроме того, клиническая картина интоксикации имела принципиальное сходство у всех больных, хотя они и получали самые разнообразные психотропные препараты. Она оказалась сходной и с тем, что наблюдалось нами у здоровых добровольцев [13], которые не получали, других лекарств. Кроме того, имеется определенная близость между наблюдавшимися нами психическими расстройствами и клинической картиной хорошо изученного т. н. атропинового делирия [6, 7]. К этому можно добавить и наши наблюдения, касающиеся двух лиц с производственным отравлением циклодолом: у них наблюдалось глубокое делириозное помрачение сознания с резким двигательным возбуждением, выраженным аффектом страха, речевой бессвязностью и последующей полной амнезией, т. е. клиническая картина интоксикации была идентичной настоящим наблюдениям.

Разумеется все сказанное выше не является достаточным для того, чтобы полностью исключить возможное патогенное значение приема нашими больными и других психотропных средств, но все же, как нам кажется, имеются достаточные основания для того, чтобы признать преимущественную роль артана в развитии отмеченных психических расстройств.

Интересен вопрос о факторах, которые могут играть роль в возникновении данных острых психических расстройств.

Рядом авторов [3, 16—20] в подобных случаях в качестве predisposing момента выделяется возраст больных: психозы, по их наблюдениям, возникают преимущественно у лиц пожилого возраста. Наш материал не дает возможности сделать такой вывод; как указывалось выше, возраст наших больных только в двух случаях превышал 50 лет.

Указывалось также, что лекарственные психозы наиболее часто возникают у женщин [17—19]. Однако наши наблюдения также не подтвердили этой закономерности.

Существенное значение придается резкому изменению в дозировках препаратов (быстрому увеличению или уменьшению дозы) [3, 16, 20], но мы также не смогли этого подтвердить.

Естественно, что на этом основании нельзя полностью отвергнуть возможную патогенную роль всех этих факторов. Следует сказать, что они, по-видимому, имеют далеко не абсолютный характер.

Более постоянным является, очевидно, другой фактор: у большинства, наблюдавшихся нами больных (у 11 человек) в анамнезе были указания на перенесенные травмы черепа и нейроинфекции, кроме того, остальные трое больных шизофренией незадолго до возникновения у них психических расстройств получили курс ЭСТ. Следовательно, можно предполагать, что для развития описанных психических нарушений недостаточно только одного психодизлептического эффекта артана, по-видимому, необходима еще и «благоприятная» почва в виде известной органической неполноценности головного мозга. На эту закономерность развития лекарственных психозов уже обращалось внимание [3, 16, 20].

Естественно, что этим далеко не исчерпываются возможные условия, способствующие возникновению лекарственных психозов. В этой связи приведем наше наблюдение: речь идет о соматически больном, много лет страдавшем хроническим холециститом. При приступе болей он регулярно принимал 5—7 капель 0,1% раствора атропина. Однажды после такого приема у больного развился делирий, продолжавшийся 36 часов. Никаких дополнительных вредностей и провоцирующих факторов, которые могли бы способствовать возникновению делирия (травма, дополнительная интоксикация, истощение, резкое ухудшение соматического состояния, лихорадка и т. п.) выявить не удалось. Это наблюдение, как нам кажется, показывает, что понятие «почвы» в реакциях экзогенного типа далеко не статично. Существуют, по-видимому, многочисленные меняющиеся факторы, и одна и та же почва в различные промежутки времени может по-разному реагировать на одну и ту же вредность.

Возникновение острых психических расстройств, вызванных приемом артана, явилось благоприятным фактором для течения основного психического заболевания. У двух больных шизофренией прекратился вербальный галлюциноз, который до этого времени обнаруживал чрезвычайную резистентность к лечению. У 4 больных оборвалась фаза маниакально-депрессивного психоза. У 7 больных было отмечено временное улучшение состояния.

Несмотря на возникающий иногда благоприятный эффект, спонтанно развивающиеся психические нарушения необходимо купировать. Хотя они и не сопровождаются тяжелыми соматическими нарушениями, имеются данные о том, что острые расстройства могут принять затяжной характер и в этом случае наблюдаются тяжелые, малообратимые расстройства в виде корсаковоподобного синдрома [10, 12, 16, 17, 19].

При возникновении психоза прежде всего необходимо отменить артан и в последующем сделать перерыв в его приеме не менее десяти дней. Мы пытались купировать развивающиеся психические расстройства внутримышечным введением 50—100 мг аминазина. При этом было отмечено, что аминазин устранял только психомоторное возбуждение и значительно смягчал аффективные расстройства (страх, тревогу), но дезориентированность, слуховые и зрительные галлюцинации сохранялись.

В последующем мы пытались купировать психические расстройства внутримышечным введением 10—15 мг эзерина, который может быть заменен 20—30 мг нивалина (галантамина). Обычно спустя 20—30 минут после инъекции больные выходили из острого психотического состояния, оставаясь иногда еще некоторое время незначительно оглушенными.

Этот способ купирования основан на антагонизме между эзерином и центральными холинолитиками (атропином и атропиноподобными препаратами). Данный успешный способ купирования может также служить в известной мере доказательством того, что в генезе отмеченных психических расстройств имеет существенное значение патология центральных холинергических систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bolin R. — J. Nerv. ment. dis. 1960, v. 131, p. 256
2. Машанова Г. А. — «Психические нарушения при атеросклеротическом паркинсонизме». Дисс. канд. М. 1962
3. Гурович И. Я., Кельмишкейт Э. Г. — Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1964, в. 10, с. 1564
4. Warnes H. — J. Canad. Psychiatr. Ass. 1967, N 12, p. 323
5. Рамхен И. Ф. — «Купирование морфийной абстиненции холинолитическими и курареподобными препаратами». Дисс. канд. М. 1967

6. Гольденберг М. А. — «Психические расстройства при острых инфекциях и интоксикациях и учение об экзогенных типах реакций». Харьков, 1941
 7. Столяров Г. В. — «Лекарственные психозы и психотомиметические средства». М. 1964
 8. Bultasova H. u. a. — Čsl. psychiatr. 1960, v. 56, p. 14
 9. Guille M. C. u. a. — Rev. Neuropsychiat. Quest. 1964, N 2, p. 29
 10. Flügel F., Bente D. — Med. exp. 1961, N 5, p. 215
 11. Bente D. u. a. — Arzneim.-Forsch. 1964, v. 14, p. 513
 12. Bayer A. — Ibid, 1966, v. 16, p. 233
 13. Бажин Е. Ф., Спринц А. М. — Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1968, в. 12, с. 1828
 14. Бажин Е. Ф. — Тр. ин-та им. Бехтерева, т. 40, с. 144, Л., 1966
 15. Lambert P. A. — Encéphale 1964, v. 53, p. 553
 16. Häfner H. — In B. «Begleitungswirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmacotherapie». Stuttgart 1964, s. 8
 17. Helmchen H. — Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1961, v. 202, p. 395
 18. Idem — Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1963, v. 31, p. 336
 19. Helmchen H., Hippus H. — Internist 1967, v. 8, p. 336
 20. Grahman H., Peters U. M. — Nervenarzt 1962, v. 33, p. 398
-

тва при острых
х типах реакций
психотомиметическ

р. 14
964, N 2, p. 29

огии и психиатрии
144, Л., 1966

Mißerfolge der psy-
v. 202, p. 395

6
p. 336
v. 33, p. 398

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ
У ДЕТЕЙ

В. К. К.

Отдел детской нейропсихиатрии
Ленинградского научно-исследовательского
института им. В. М. Бехтерева

Тегретол* (G—3) — это средство, которое применяется при эпилепсии. Этот препарат относится к известным группам противосудорожных трициклических соединений химической структуры.

По литературным данным, психотропный препарат выпускается в таблетках. При эпилепсии рекомендуется в случаях дозы может быть увеличена во время или после приема. Тегретол добавляли к ранее применявшимся препаратам, с самого начала.

Наилучшие результаты достигнуты у больных с судорожным синдромом [1—6]; у больных эпилепсией.

Многие авторы отмечают положительное влияние тегретола на психическую сферу. В ряде случаев, улучшение психики, улучшение поведения [1, 8, 11] отмечено.

* Препарат про-

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ ТЕГРЕТОЛОМ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В. К. Каубиш, Л. П. Салдина

Отдел детской нейропсихиатрии (руководитель — проф. Г. Б. Абрамович) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Тегретол* (G — 32 8883) — новое противоэпилептическое средство, которое применяется в последние годы для лечения эпилепсии. Этот препарат не принадлежит ни к одной из известных групп противосудорожных средств, является производным трициклического дибензазепина и близок по своей химической структуре к тофранилу.

По литературным данным, тегретол обладает противосудорожным, психотропным и болеутоляющим эффектом. Препарат выпускается в таблетках по 200 мг. Для лечения больных эпилепсией рекомендуется 600—1200 мг в сутки. В отдельных случаях доза может достигать 1800 мг. Принимать его следует во время или после еды. Методика лечения различна. Тегретол добавляли к ранее получаемым средствам или постепенно заменяли ранее применявшиеся средства тегретолом и, наконец, с самого начала применяли только тегретол.

Наилучшие результаты при лечении тегретолом получены у больных с судорожными и психомоторными припадками [1—6]; у больных с малыми припадками препарат не эффективен.

Многие авторы [1—3, 7—10 и др.] отмечают положительное влияние тегретола на поведение больных и их эмоциональную сферу. Больные становились спокойнее, уменьшались назойливость, ипохондричность, взрывчатость; смягчались дисфории, улучшался контакт с окружающими. Некоторые авторы [1, 8, 11] отмечают, что тегретол положительно влияет и на

* Препарат производится фирмой Geigy (Швейцария).

брадифрению, повышая этим интеллектуальную работоспособность больных эпилепсией. Наоборот, психотические состояния при лечении тегретолом могут даже обостряться [3, 4]. По сравнению с другим психотропным средством препарат считается малотоксичным. Из побочных действий тегретола описаны сонливость, головокружение, потеря аппетита, тошнота, иногда рвота, аллергические отеки лица, зудящая распространяющаяся краснота с шелушением [2, 3, 8]. Эти осложнения наблюдаются в первые недели приема препарата. В литературе описаны 3 случая смерти при лечении тегретолом, наступившей вследствие апластической анемии и тромбоцитопении [12].

В настоящем сообщении приводятся результаты лечения тегретолом 33 больных эпилепсией детей и подростков в возрасте от 6 до 15 лет (от 6 до 10 лет — 14 больных, от 11 до 15 лет — 19 больных). Преобладали больные с значительной давностью заболевания (от 1 до 3 лет — 8 больных, 4—5 лет — 8, свыше 5 лет — 17 больных). До лечения тегретолом все больные лечились различными противоэпилептическими средствами. У 13 из них в течение одного и более месяцев припадков не было. Изучались противопароксизмальное и психотропное действия тегретола, а также его побочные эффекты.

Трое больных получали тегретол от 5 до 15 дней. Лечение им было прекращено в связи с побочными эффектами или учащением припадков. Остальные больные лечились тегретолом до 3 месяцев, свыше трех месяцев тегретол получали 7 больных. Средняя терапевтическая доза равнялась 0,6 в сутки. В отдельных случаях суточная доза достигала 1,0—1,2. Тегретол присоединялся осторожно (с 0,1—0,2 в сутки) к ранее получаемым противоэпилептическим средствам (люминалу, бензоналу, гексамидину, дилантину, триметину, пикнолепсину) без снижения их дозировок. Только у двух больных в процессе лечения тегретолом дозы других противоэпилептических средств были снижены. Одна больная получала только тегретол. Если больные до этого получали аминазин, то последний отменялся.

Противопароксизмальное действие тегретола

Воздействие тегретола на пароксизмальные состояния изучалось у 20 больных, резистентных к другим противоэпилептическим средствам.

Результаты лечения в зависимости от форм припадков приведены в таблице 1.

Под термином «значительное улучшение» понимается состояние, когда количество припадков у больных сокращаются на 2/3. Термином «улучшение» обозначается урежение припадков более, чем на 1/3.

Действие тегретола	
Форма припадков	Преграждение припадков
Судорожные	2
Психомоторные	2
Джексоновские	1
Малые	—
Прочие	—
Всего	5

Как видно из та...
у 4 — произошло у...
лось у больных с м...
своеобразными при...
метить, что у 5 бо...
значением им тегр...
протяжении всего...
чение сочетаниями...
в достаточных доз...
возобновление при...

Основным по...
стойкие изменени...
По ведущим пси...
разделены на 6...
Эти дети были п...
жались, станови...
своими сверстни...
тей с более труд...
ченые подростки...
памятны, инерт...
некоторые из н...
бы. У всех наб...
ством окружаю...
беспричинной...
у них наблюда...
при невыполн...
третьей групп...
брадипсихии.

Таблица 1

Действие тегретола на различные формы припадков у детей, страдающих эпилепсией

Форма припадков	Прекращение припадков	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Всего
Судорожные	2	1	—	5	—	8
Психомоторные	2	1	1	3	—	7
Джексоновские	1	—	—	—	—	1
Малые	—	—	—	—	2	2
Прочие	—	—	—	—	2	2
Всего	5	2	1	8	4	20

Как видно из таблицы, улучшение наступило у 8 больных. У 4 — произошло учащение припадков. Последнее наблюдалось у больных с малыми припадками и у двух больных со своеобразными припадками подкоркового типа. Следует отметить, что у 5 больных припадки прекратились только с назначением им тегретола. Ранее ремиссий у них не было на протяжении всего заболевания, несмотря на регулярное лечение сочетаниями различных противоэпилептических средств в достаточных дозировках; отмена тегретола вызывала у них возобновление припадков.

Психотропное действие тегретола

Основным показанием к назначению тегретола являлись стойкие изменения психики, имевшие место у всех 33 больных. По ведущим психопатологическим синдромам больные были разделены на 6 групп. Первую группу составляли 8 больных. Эти дети были повышено обидчивы, капризны, легко раздражались, становились упрямыми, грубыми, часто ссорились со своими сверстниками. Ко второй группе были отнесены 10 детей с более трудным поведением (в основном сюда были включены подростки). Они были эгоцентричны, эксплозивны, злопамятны, инертны, агрессивны по отношению к другим детям, некоторые из них часто предъявляли ипохондрические жалобы. У всех наблюдались расстройства настроения с недовольством окружающими, злобностью, враждебностью, хмуростью, беспричинной плаксивостью (проявление дисфорий). Иногда у них наблюдались истерические реакции, реакции протеста при невыполнении их требований и желаний. У 6 больных третьей группы преобладали отчетливо выраженные явления брадипсихии. Дети были медлительны, инертны, не поспевали

в работе за другими учениками в классе, трудно переключались на новые задания, легко тормозились. В четвертой группе было четверо детей младшего школьного возраста с синдромом двигательного беспокойства, выраженной отвлекаемостью, что затрудняло привлечение их к целенаправленной деятельности. Вместе с тем у них отмечалась назойливость, инертность особенно в эмоциональных проявлениях. Пятую группу составляли трое детей с врожденным слабоумием, дурашливостью, эйфорией, апрозексией и склонностью к истерическим реакциям.

Тегретол был применен также в двух случаях эпилепсии, осложнившейся острой церебральной атаксией и слабоумием.

Большинство больных посещало массовую школу, но училось с трудом. У 5 больных было врожденное слабоумие, а у двух — глубокое слабоумие развилось в результате болезни («статусное» течение эпилепсии).

Многие больные для коррекции поведения (до назначения тегретола) получали аминазин, который оказался неэффективным. С помощью инъекций аминазина удавалось лишь купировать вспышки возбуждения. Основной же фон поведения у больных оставался прежним.

Результаты действия тегретола на психические особенности больных приведены в таблице 2.

Таблица 2

Действие тегретола на стойкие изменения психики у детей, страдающих эпилепсией

Группы	Значительное улучшение	Улучшение	Незначительное улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Всего
1	—	—	—	8	—	8
2	1	3	2	2	2	10
3	1	—	—	2	3	6
4	—	—	1	—	3	4
5	—	—	—	3	—	3
6	—	—	—	2	—	2
Всего	2	3	3	17	8	33

Оценка влияний, оказываемых тегретолом на психическое состояние больных, производилась с учетом способности адаптироваться к требованиям среды и поведения в коллективе.

Как видно из таблицы 2, в результате лечения тегретолом изменение психического состояния произошло у половины больных, причем из них в свою очередь у половины больных изменения произошли в лучшую и у половины — в худшую сторону. Этот уже сам по себе интересный факт, подтвержда-

дающий психотропное действие тегретола, требует, конечно, более детального анализа.

Дальнейшее рассмотрение таблицы показывает, что больные с нерезко выраженными психическими нарушениями в виде неврозоподобной симптоматики (I-я группа), больные с дурашливостью, эйфорией и апрозексией (5-я группа), а также больные с острой церебральной атаксией (6-я группа) оказались совершенно нечувствительны по отношению к тегретолу.

Ухудшение состояния при лечении тегретолом (за одним исключением) произошло у больных с синдромом двигательной расторможенности (4-я группа). Эти дети становились еще более беспокойными, непоседливыми, в связи с чем тегретол приходилось им отменять вскоре после его назначения.

Казалось бы, судя по таблице, можно сделать вывод и об отрицательном действии тегретола при наличии брадипсихии (3-я группа). Однако это не совсем так: двое больных с синдромом брадипсихии под воздействием тегретола стали чрезмерно подвижными, расторможенными. Одной больной лечение было прервано ввиду возникновения психоза и соматического осложнения (капилляротоксикоз). У всех этих больных результат лечения был оценен, как ухудшение. У одного же больного с выраженной брадипсихией в первые недели лечения также наблюдалась двигательная расторможенность, отвлекаемость, легкая эйфория. Однако в дальнейшем (при применении тегретола более 1,5 мес.) этот больной стал вполне спокойным, поведение улучшилось, и в то же время он стал значительно живее, активнее, быстрее выполнял школьные задания, не отставал в работе от других учеников в классе.

Таким образом, можно указать на активирующее действие тегретола при синдроме брадипсихии. Окончательное же заключение о ценности действия этого препарата при брадипсихии можно будет сделать после большого числа наблюдений.

Наилучший эффект был получен у детей с выраженными изменениями психики, характеризующимися эксплозивностью, инертностью отрицательного аффекта, склонностью к дисфориям, наряду с вязкостью и медлительностью. Более половины из этих детей (6 из 10) стали значительно ровнее, спокойнее, дисфорические состояния стали менее выраженными и более редкими. Это привело, в свою очередь, к уменьшению конфликтности, улучшению взаимоотношений с окружающими, к большей социальной приспособленности.

У одного из больных этой группы, у которого на фоне лечения барбитуратами и пикнолепсином возникли состояние вялости, затруднения в интеллектуальной деятельности (больной говорил, что он стал «глупым»), в результате применения малых доз тегретола наступила нормализация интеллектуаль-

ной деятельности, причем наряду с этим уменьшились раздражительность, гневливость, склонность к дисфориям.

В качестве примера положительного влияния тегретола на психическое состояние и пароксизмальные проявления приводим историю болезни больной Наташи Г. 14 лет.

У матери — мигрень, младшая сестра страдает миопатией в сочетании с олигофренией и эпилептическими припадками. Родилась от 1-й беременности, которая протекала с легким токсикозом, роды были затяжные, закричала сразу. Раннее развитие своевременное. Перенесла: корь, ветряную оспу, скарлатину; заболевания протекали легко. В школе с 7 лет, училась без труда. По характеру была ласковой, общительной, в поведении не трудна. С 8 лет появились абдоминальные пароксизмы, после которых наступал сон. Иногда эти пароксизмы протекали с потерей сознания и сопровождались энурезом. Примерно, через год пароксизмы несколько изменились: застывала в одной позе, устремив глаза в одну точку. Припадки были ежедневными. Со временем припадки усложнялись, больная стала падать, припадки заканчивались тонической судорогой. С 13 лет появились пароксизмы, во время которых стремится куда-то бежать, производит хватательные движения руками. Лечилась регулярно с момента появления припадков. В последние два года ремиссий не было. Девочка стала хуже учиться, появились головные боли, частые дисфории, дважды были суицидальные попытки. Впервые была госпитализирована в возрасте 13 лет.

Результаты обследования: соматически здорова. Со стороны нервной системы очаговой симптоматики не найдено.

Психическое состояние: интеллект невысокий, с заданиями в школе за 5-й класс справляется с большим трудом. Интересы к обучению нет. Медлительна, назойлива, ипохондрична, фиксирована на своем здоровье, предъявляла жалобы на боли в правом подреберье, ложилась в постель, не желала вставать. Настроение чаще было сниженным, с оттенком раздражительности. Иногда плакала без причины. В основном была бездеятельной, отказывалась от трудотерапии, книги читала редко. Были периоды отчетливых дисфорий. В отделении наблюдались почти ежедневно (до 5—6 раз) пароксизмы психомоторного характера. Несмотря на большие дозы противоэпилептических средств (гексамидин $0,5 \times 3$; дилантин $0,08 \times 3$) припадки не прекращались. К получаемому лечению был добавлен тегретол ($0,1$ в сутки). Доза постепенно увеличивалась, и на дозе тегретола $0,2 \times 2$ припадки у больной прекратились. Однако больная оставалась бездеятельной, ипохондричной, часто возникали дисфории, в связи с чем доза тегретола была увеличена до $1,0$ в день. К концу второго месяца лечения настроение у девочки стало ровнее. Выписана домой на поддерживающей дозе тегретола, который она получала амбулаторно около месяца. Ввиду отсутствия препарата тегретол был отменен; через неделю возобновились припадки до 15 раз в день, хотя больная продолжала регулярно получать противоэпилептические препараты: гексамидин $0,5 \times 3$; дилантин $0,08 \times 3$; люминал $0,05 \times 3$. Кроме того, у больной развилась медикаментозная интоксикация и она была повторно госпитализирована.

Соматическое состояние. При поступлении резко выражены признаки медикаментозной интоксикации: обложенный язык, отеки, кровачатые десны, сухие губы, гиперемия конъюнктивы склер, тоны сердца приглушены, пальпировался край печени.

Нервная система. Расширенные зрачки, горизонтальный нистагм, тремор языка и рук, гипомимия, дизартрия, координация движений резко нарушена, не могла сидеть, стоять, выполнять координаторные пробы.

Психическое состояние. Оглушена, на вопросы отвечала не сразу, не всегда понимала о чем ее спрашивают, сонлива. Настроение понижено, плакала. Быстро истощалась. В течение первой недели наблюда-

лись очень частые припадки двигательного автоматизма психомоторного характера с последующим оглушением.

Прежняя терапия была заменена тегретолом (0,2×3), гексамидином 0,25×3 и бензоналом 0,1×3. Состояние больной стало улучшаться. Постепенно становилась активнее, припадки стали реже, а через неделю, с увеличением дозы тегретола до 0,8 в сутки, прекратились. Через две недели был отменен бензонал, что не вызвало ухудшения состояния. Психическое состояние продолжало улучшаться. Девочка стала приветливой, настроение устойчивым, режим не нарушала, была активной, заботилась о младших детях, охотно дежурила по столовой и работала во время трудотерапии. Программу за 6-й класс не усваивала, но на занятия ходила. Тегретол постепенно был заменен дилантином. Через 10 дней после отмены тегретола, появилась раздражительность, снизилось настроение. Однажды пожаловалась на головокружение, ночью был припадок. После присоединения к получаемой терапии тегретола (по 0,2 в сутки) состояние улучшилось, но больная боялась выписки, была неуверенной в своем будущем. Тегретол был увеличен до 0,4 в сутки. Настроение стало ровнее.

Побочные эффекты тегретола

Побочные эффекты наблюдались у 8 больных, получавших только тегретол (1 больная), или тегретол в сочетаниях с другими противоэпилептическими средствами. Появлялись они или в первые дни лечения тегретолом (2 больных), или в первые дни после увеличения дозы (4 больных), или после соматических заболеваний (2 больных), чаще у больных, склонных к аллергическим реакциям (3 больных) или медикаментозным интоксикациям при применении других противоэпилептических препаратов (2 больных).

Мы наблюдали следующие побочные эффекты.

1) Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: отсутствие аппетита, рвота.

2) Появление аллергических отеков лица, своеобразной сыпи в виде красноты с отеком и шелушением, капилляротоксикоза (у одной больной).

3) Изменения со стороны нервной системы (главным образом нарушения статики, координации движений, появление нистагма, гиперкинезов, угнетение рефлексов). Подобные нарушения наступили остро у двух больных с явлениями острой церебральной атаксии, и прекратились при снижении дозы препарата.

4) Психические нарушения при интоксикации, вызванной тегретолом, выражались в вялости, сонливости. У одной больной 10-ти лет возник психоз с отдельными бредовыми высказываниями (врачи — мужчины «сделали» ее беременной); в разговоре окружающих слышала угрозы и обвинения по своему адресу.

5) У трех больных после 1—1,5 мес. лечения тегретолом несколько увеличилась и стала болезненной печень. Лабораторные исследования функциональных способностей печени

отклонений не обнаружили. Подобные осложнения возникали в сочетании с другими признаками интоксикации (у 2-х больных они сопровождали аллергические отеки, у одного больного — изменения со стороны нервной системы).

Явления интоксикации, как правило, были недлительными, держались от 2 до 12 дней. У 5 больных они исчезли при снижении дозы препарата, а у трех — после его отмены.

Выводы

1. Тегретол является противоэпилептическим препаратом широкого спектра действия. Он показан при больших судорожных, фокальных и психомоторных припадках. Малые припадки под влиянием тегретола могут учащаться.

2. Действие тегретола быстро прекращается после его отмены, поэтому больным эпилепсией он должен назначаться на длительный срок.

3. Тегретол обладает психотропным эффектом, который в основном выражается в стимулирующем влиянии на психику. На детей, особенно подростков, вялых, инертных, гипохондричных, склонных к дисфориям, тегретол оказывает положительное психотропное действие.

У детей дошкольного и младшего школьного возраста он может вызвать или усилить двигательную расторможенность, что вызывает необходимость осторожного его применения в этом возрасте.

4. Побочные эффекты тегретола нестойки, проходят при снижении дозы или отмене препарата. В основном они носят аллергический характер и возникают у детей, склонных к аллергиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bilikewicz A. — *Neurolog., Neurochirurg. i psychiatr. polska*, 1966, t. XVI, N 10.
2. Jongmans I. W. M. — *Epilepsia*, 1964, 5, p. 74.
3. Ketz E. — *Tegretol — ein neues Antiepileptikum*, *Praxis*, 1964, 8, p. 264.
4. Lorgé M. — *Schweiz. mediz. Wochenschr.*, 1963, 93, 30, s. 1042.
5. Pakesch E. — *Wien. mediz. Wochenschr.*, 1963, N 42/43, s. 794.
6. Sigwald J., Bonduelle M., Sallon C., Raverdy Ph., Piot C. L., Steenbrugghe A. — *La Presse Médicale*, 1964, 40, p. 2323.
7. Benedetti P., Cogliati D. G., Ammaniti M. — *Infanz anorm.*, 1967, 75, 297.
8. Krueger H. — *J. Med. Welt.*, 1964, 26, s. 1407.
9. Lorgé M. — *Neuropsychopharmacol.*, 1964, v. 3, p. 299.
10. Lustig B. — *Med. Welt.*, 1964, 4, p. 203.
11. Steinbrecher W. — *Med. Welt.*, 1966, 17, 1381.
12. Arieff A. I., Mier M. — *Neurology*, 1966, 16, 1, 107.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТЕГРЕТОЛА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

А. Е. Вовченко, В. И. Морозов

Отдел эпилепсии (руководитель — проф. С. П. Воробьев) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Тегретол, препарат G—32 883 (препарат синтезирован лабораторией формы Geigy (Швейцария). Представляет собою производное иминостильбена: 5-карбамил-5Н-дибензо-(6, f)-азепин.

Выпускается в таблетках по 0,2 для приема внутрь, лечебные дозировки 4—6 таблеток в сутки. Являясь противосудорожным препаратом, обладает седативным и центральным релаксантным действием.

Многие авторы отметили хорошее действие препарата на височную форму эпилепсии с психомоторными припадками [4, 5, 6, 8].

На большие судорожные припадки тегретол в основном оказывал благоприятное действие, но в ряде случаев оно было недостаточным или безуспешным [3, 4, 7, 8].

На малые припадки типа абсансов препарат действия не оказывал [4, 5, 6]. Положительный лечебный эффект иногда достигался у больных с большими психомоторными припадками при лечении тегретолом в сочетании с другими противосудорожными препаратами (фенобарбитал, дилантин, майсолин) [3, 4]. Наблюдалось нормализующее влияние на психические изменения при эпилепсии: раздражительность, лабильность настроения, взрывчатость, конфликтность, брадипсихию, апатию. Отмечалось сокращение или прекращение дисфорий. Поведение становилось упорядоченным, настроение более устойчивым [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Препарат в основном переносился хорошо, побочные явления наблюдались редко, обычно в первые дни лечения в

виде головокружения, двоения, тошноты, рвоты [4, 5, 6], а в некоторых случаях сонливости, усиления возбудимости, головных болей [7].

Цель настоящего исследования — определение действия тегретола на припадки и психическое состояние больных эпилепсией.

Под нашим наблюдением находилось 23 больных; 14 из них были в возрасте от 18 до 25 лет, 6 — от 26 до 35, и 3 — от 36 до 41 года (16 составляли мужчины и 7 — женщины).

Возникновение припадков было связано в 9 случаях с черепно-мозговой травмой, в 4 — с родовой травмой, в 2 — с малярией, в 2 — с менингоэнцефалитом, в 1 — с тяжелым пищевым отравлением. У 4 больных этиологических моментов выявить не удалось, а у 1 больного — была выявлена наследственная отягощенность. По давности заболевания больные распределялись следующим образом: до 5 лет — 4; от 5 до 10 лет — 8; от 11 до 20 лет — 8; свыше 20 — 3.

18 больным была произведена ПЭГ, что позволило обнаружить у 12 из них арахноидит головного мозга, у 5 — водянку головного мозга, у 1 — оболочечно-мозговой рубец и у 1 больного — явления атрофии вещества мозга.

Неврологическое обследование не обнаружило у 9 больных патологических симптомов, у 9 — выявлялась микросимптоматика (главным образом со стороны черепно-мозговых нервов), у 4 — неврологическая симптоматика была более значительной (парезы черепно-мозговых нервов, легкие явления спастического гемипареза, мозжечковые симптомы), у 1 больного была грубая патология в виде умеренного спастического гемипареза.

Больные классифицировались в соответствии с клиническими проявлениями (см. табл. 1). Для исследования отбирались больные с частыми припадками (не менее 4—5 раз в месяц) и только у одного припадки были редкие (1—2 раза в год), но имелось выраженное изменение личности по эпилептическому типу. 21 больной до лечения тегретолом длительное время принимал различные противосудорожные средства с временным и неполным эффектом, 2 больных не имели предшествующей противосудорожной терапии в течение нескольких месяцев.

Начальная доза тегретола — 0,2—0,4 в сутки добавлялась к прежней терапии, затем по мере нарастания благоприятного действия предыдущие противосудорожные препараты ступенеобразно отменялись. Длительность периода увеличения доз была от 5 до 30 дней. 17 больных получали тегретола без каких-либо других противосудорожных средств, 6 больным предшествующая терапия полностью не отменялась. Лечебные дозы тегретола колебались от 1,2 до 1,6 в сутки,

2 больным доза
ного действия. С
1,5 до 12 месяцев
отсутствия эффе
В таблице 1
припадки, при эт
тегретола без к
Наилучший эфф
формой эпилепси
ными припадкам
сокращение или
больных.
На большие
случаях оказыва
у 3 больных на
фект, в связи с
тегретол, а один
рошку 3 раза в
рейского № 1

Дейст

Формы эпилепсии

Эпилепсия с преим
ущественно боль
ми припадками

Смешанная фо
с преимуществе
малыми при
ками

Височная смеша
с преобладани
психомоторны
припадков

Статическая

Джексоновская

Кожевниковская

2 больным доза была доведена до 2,0, но не оказала лечебного действия. Общая длительность лечения колебалась от 1,5 до 12 месяцев, 6 больным лечение было прекращено из-за отсутствия эффекта или ухудшения состояния.

В таблице 1 приводятся результаты действия тегретола на припадки, при этом оценка производилась исходя из действия тегретола без каких-либо других противосудорожных средств. Наилучший эффект был обнаружен у больных с височной формой эпилепсии, с психомоторными и большими судорожными припадками. Тегретол оказал благоприятное влияние на сокращение или исчезновение обоих видов припадков у этих больных.

На большие судорожные припадки тегретол не во всех случаях оказывал достаточное терапевтическое влияние, так, у 3 больных наблюдался благоприятный первоначальный эффект, в связи с чем 2 больных были переведены на один тегретол, а один, получавший смесь Серейского № 2 по 1 порошку 3 раза в сутки и тегретол, был переведен на смесь Серейского № 1 по 1 порошку 3 раза в сутки. Эти больные

Таблица 1

Действие тегретола на эпилептические припадки

Формы эпилепсии	Эффект лечения					Всего больных
	прекраще- ние припадков	сокращение припадков		без перемен	ухудше- ние	
		50%	75%			
Эпилепсия с преиму- щественно больши- ми припадками	3	1	1	1	3	9
Смешанная форма с преимущественно малыми припад- ками	—	—	—	2	1	3
Височная смешанная с преобладанием психомоторных припадков	3	—	4	—	—	7
Статическая	2	—	—	—	—	2
Джексоновская	1	—	—	—	—	1
Кожевниковская	—	—	1	—	—	1
Всего	9	7		3	4	23

получали оптимальные дозировки тегретола 1,2—1,6 в сутки. После нескольких недель благополучия появились припадки, причем частота их была больше, чем до лечения тегрето-лом; добавление вновь предшествующих противосудорожных средств (смесь Серейского и смесь Воробьева) привело к со-кращению припадков.

На малые припадки типа абсансов тегретол действия не оказывал: 2 больных получали смесь Воробьева № 2 по 1 по-рошку 3 раза в сутки и тегретол до 1,6, но состояние их не из-менилось; у третьего больного наблюдался благоприятный

Таблица 2
Действие тегретола на психическое состояние больных эпилепсией

Эффект лечения	Количество больных
Отчетливое улучшение	4
Частичное улучшение	4
Без перемен	4
Всего	12

первоначальный эффект и он был переведен только на тегретол, однако на девя-тый день лечения появились частые малые припадки. До-бавление смеси Воробьева № 2 по 1 порошку 3 раза в сутки снизило частоту при-падков.

Лечение тегретолом при-вело к прекращению при-падков статического типа у 2 больных. В случае ко-жевниковской эпилепсии у больного, в прошлом пере-несшего клещевой энцефа-

лит, страдающего постоянными гиперкинезами мышц левой половины лица, периодически генерализующимися в обще-судорожные припадки, наступило сокращение общесудорож-ных припадков на 75%, гиперкинезы же продолжались.

Хороший результат отмечался у больных с дисфориями: из 7 больных, имевших дисфории, у 6 во время лечения их не наблюдалось.

Отмечено нормализующее влияние тегретола на эмоцио-нальную сферу, черты характера и поведение у 8 из 12 боль-ных, имевших изменения личности по эпилептическому типу. Больные становились более спокойными, уравновешенными, уживчивыми, общительными, повышался эмоциональный тон, увеличивалась активность, снижалась ипохондричность. Не-обходимо отметить, что после отмены тегретола и назначе-ния других противосудорожных средств психическое состоя-ние возвращалось к прежнему уровню, наблюдавшемуся до начала лечения. Результаты действия тегретола на психиче-ское состояние больных эпилепсией приведены в табл. 2.

Электрическая активность коры головного мозга исследо-валась в динамике у 8 больных, показавших клинически в 6 случаях прекращение припадков, а в 2 — сокращение на

75%. До применения тегретола ЭЭГ носили патологический характер, регистрируемый у больных эпилепсией. Повторная запись производилась во время приема тегретола через 1,5 месяца после начала лечения. Из 6 больных, полностью освободившихся от припадков, у 5 ЭЭГ имели тенденцию к улучшению (уменьшение пароксизмальности, усиление альфа-активности и т. д.), у 1 — электроэнцефалографически существенных изменений не было найдено. На ЭЭГ двух больных, клинически показавших сокращение припадков на 75%, зарегистрировано ухудшение (увеличение пароксизмальности, уменьшение альфа-активности, усиление медленной активности).

Приведем несколько примеров благоприятного действия тегретола на больных эпилепсией.

Наблюдение 1. Больной К., 17 лет. Образование 10 классов. Страдает эпилепсией 5 лет. Анамнестически — родовая травма с кровоизлиянием в оболочки мозга. До лечения тегретолом у больного наблюдались большие судорожные припадки 1—2 раза в год с аурой в виде тоски и страха, психомоторные припадки 3—4 раза в месяц, во время которых производил различные действия, и дисфорические состояния, проявляющиеся пониженным настроением, злобностью, иногда агрессивностью с частотой 2—3 раза в месяц и длительностью 1—2 дня.

Соматически диагностирован комбинированный митральный порок ревматической этиологии с преобладанием недостаточности в стадии компенсации.

Интеллект соответствует образованию и возрасту.

До лечения тегретолом больной был раздражительным, иногда злобен, вспыльчив, конфликтен, эгоистичен, грубо относился к матери и окружающим. Неврологически отмечалась сглаженность правой носогубной складки. ПЭГ — внутренняя водянка головного мозга, слипчивый процесс в оболочках передних отделов левого полушария головного мозга. ЭЭГ — до лечения тегретолом: диффузные изменения электрической активности с локализацией эпилептогенного очага слева на стыке височной, теменной и затылочной областей.

Диагноз: височная эпилепсия со смешанными припадками.

До лечения тегретолом получал смесь Воробьева № 1 по 1 порошку 3 раза в сутки. Начальная доза тегретола 0,2 — 2 раза в сутки в течение 12 дней была увеличена до 1,2 (по 2 таблетки 3 раза в день), смесь Воробьева № 1 была постепенно отменена. Во время лечения тегретолом припадков и дисфорических состояний не наблюдалось. Больной стал более спокойным, не вступал в конфликты, в отношениях с матерью и окружающими стал мягче, обходительней. ЭЭГ — во время приема тегретола через полтора месяца после начала лечения: отмечается некоторая нормализация электрической активности, выражающаяся в появлении альфаритма и снижении числа пароксизмов.

Побочных явлений не отмечалось. Патологических отклонений в составе крови и мочи не наблюдалось.

Наблюдение 2. Больная М., 46 лет. Образование 3 класса. Инвалид II группы. С 15-летнего возраста страдает эпилепсией. В 6-летнем возрасте черепно-мозговая травма с потерей сознания. До лечения тегретолом у больной наблюдались большие судорожные припадки (4—6 раз в месяц), психомоторные припадки (6—7 раз в месяц), во время которых обычно перебирала одежду или постельные принадлежности, 1—2 раза в месяц наблюдались дисфорические состояния в виде беспричинной тоски длительностью 1—2 дня.

Соматически: диагностирована миокардиодистрофия.

У больной отмечалась замедленность мышления, снижение памяти, низкий интеллект. Поведение спокойное. До лечения тегретолом была замкнута, мало активна, с пониженным фоном настроения.

Неврологически отмечалась сглаженность правой носогубной складки. ПЭГ — не производилась. ЭЭГ — до лечения тегретолом — фоновая активность имеет полиморфный характер. Регистрируется большое количество пароксизмальных элементов как в виде отдельных волн, так и комплексов с акцентом в правом полушарии.

Диагноз: Височная эпилепсия со смешанными припадками и изменением личности по эпилептическому типу.

До назначения тегретола больная получала смесь Воробьева № 2 по 1 порошку 3 раза в сутки. Начальная доза тегретола 0,2 — 2 раза в сутки в течение 30 дней была увеличена до 1,2 в сутки, соответственно смесь Воробьева № 2 была ступенеобразно отменена. Припадков и дисфорий во время лечения не было. Больная стала активнее, общительнее, повысился эмоциональный фон. На ЭЭГ — во время приема тегретола через 1,5 месяца после начала лечения отмечено увеличение амплитуды фоновой активности и уменьшение числа пароксизмов. Побочные явления: при дозе 5 таблеток (1,0) в сутки отмечалось головокружение, которое, несмотря на продолжение лечения, через 3 дня исчезло. Патологических отклонений в составе крови и мочи не наблюдалось.

Из побочных явлений у 5 больных отмечалось легкое головокружение в начале лечения при суточной дозе от 4 до 6 таблеток (0,8—1,2), которое проходило в течение 4—5 дней, несмотря на продолжение лечения. В основном тегретол хорошо переносился больными как в чистом виде, так и в сочетании с другими противосудорожными препаратами (смеси Воробьева и Серейского). В одном случае у больного, получавшего смесь Воробьева № 2 3 раза в сутки по 1 порошку и тегретол 6 таблеток (1,2) в сутки, появилось обильное выделение мокроты. Рентгенография легких, анализ мокроты, крови и мочи не выявили патологии. После снижения дозы тегретола это явление прошло.

В итоге следует отметить, что тегретол расширяет возможности в лечении больных большой и особенно височной форм эпилепсии. На многих больных он оказывал положительное действие, не достигавшееся другими противосудорожными средствами. У ряда больных тегретол оказал благоприятное действие только в сочетании с другими противосудорожными препаратами (смесь Воробьева и смесь Серейского). При малой эпилепсии типа абсансов и в отдельных случаях большой эпилепсии терапевтического действия тегретола не отмечалось. Нормализующее влияние на эмоциональную сферу, черты характера и поведения больных эпилепсией является одним из ценных свойств тегретола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alnaes R. — Arch. Psychiat. Nervenkr., 1965, 207, 2, 99
2. De Vosaud P., Lagache R., Brisou J. C. — Progr. med. (Paris), 1966, 94, 7, 255

3. Hagen K., R.
4. Jongmans
5. Lorge M. —
6. Muller N. A.
7. Schneider
8. Tchicaloff
1664

3. Hagen K., Richter U. — Nervenarzt, 1964, 35, 7, 312
 4. Jongmans J. W. M. — Epilepsia (Amsterdam), 1964, 5, 74
 5. Lorge M. — Schweiz. med. Wochenschr., 1963, 93, 30, 1042
 6. Muller N. A. — Nervenarzt, 1963, 34, 10, 463
 7. Schneider P. B., Burner M., Pagam J. P. — Encéphale, 1965, 54, 5, 433
 8. Tchicaloff M., Pennetti F. — Schweiz. med. Wschr., 1963, 93, 47, 1664
-

ЛЕЧЕНИЕ БЕССУДОРОЖНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ МОРФОЛЕПОМ И ПИКНОЛЕПСИНОМ

В. И. Морозов

Отделение эпилепсии (руководитель — проф. С. П. Воробьев) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Лечение бессудорожных форм эпилепсии является более сложным, чем терапия больших судорожных припадков. Большая полиморфность припадков и ряд других причин значительно затрудняют лечение этой категории больных.

В нашем сообщении мы приводим данные о результатах лечения больных с бессудорожными и смешанными формами эпилепсии морфолепом и пикнолепсином.

Морфолеп — препарат ВНР, выпускается в таблетках по 0,5 г. Пикнолепсин — препарат ФРГ, выпускается в капсулах по 0,25 г.

Оба препарата относятся к группе сукцинимидов.

Под нашим наблюдением находилось 55 больных, из них морфолеп получали 30 и пикнолепсин — 25.

У 30 больных были только малые припадки типа *petit mal* у 25 — смешанные припадки.

Основным контингентом наших больных были больные молодого и среднего возрастов с частыми припадками и давностью заболевания более 5 лет. Из них 19 — находились на стационарном и 36 — на амбулаторном лечении. 48 больных до поступления к нам на лечение получали различную противосудорожную терапию.

Все больные прошли тщательное неврологическое обследование, обследование офтальмологом, терапевтом. Им неоднократно производились клинические исследования крови, мочи, рентгенограммы черепа. 23 больным произведена пневмоэнцефалография. У 32 больных в динамике записана электрическая активность головного мозга.

При неврологическом обследовании грубой органической симптоматики у больных обнаружено не было. Легкая органическая симптоматика в виде ослабления акта конвергенции, ограничения подвижности глазных яблок при крайних отведениях, сглаженности одной из носогубных складок, анизорефлексии отмечены у 34 больных.

На ЭЭГ до применения морфолепа у 10 больных (из 15) были выявлены грубые изменения в электрической активности коры головного мозга, а у 5 остальных больных эти явления были умеренно выражены.

До применения пикнолепсина значительные ЭЭГ изменения обнаруживались у 11 больных (из 17), у остальных 6 больных патология была умеренно выражена.

На ПЭГ у 14 больных (из 23) был обнаружен выраженный арахноидит головного мозга, а у 9 больных выявлялись различной степени выраженности гидроцефалия и снижение резорбтивной способности оболочек мозга.

Зная из инструкции о некотором токсическом действии морфолепа и с целью постепенной адаптации к нему организма, мы 25 больным начинали давать его с малых доз (1/4 таблетки в день). В последующем в течение 3—4 недель в зависимости от результатов лечения или состояния больного доза препарата постепенно увеличивалась до 1,5 в день. В среднем суточная доза препарата у наших больных была 1,0 (0,25 утром, 0,25 — после обеда и 0,5 таблетки вечером). 10 больных получали морфолеп в течение 6 месяцев, 15 — от 1,5 до 3,5 месяцев и 5 больных получали препарат в течение 3—4 недель.

Пяти больным вначале морфолеп назначался в чистом виде по 1,5 таблетки в день, но спустя 2—3 недели, из-за выраженных токсических проявлений и появления припадков, мы вынуждены были снизить дозировку и прибавлять в лекарственную терапию противосудорожные смеси Серейского или Воробьева.

Пикнолепсин назначался больным по 0,25 в день в течение 4—7 дней, с последующим постепенным увеличением дозировки до 1,0—1,5 в день. 11 больных получали пикнолепсин от 4 до 6 месяцев, 4 — от 2 до 4 месяцев; 5 — от 1 до 2; 5 больных получали пикнолепсин от 3 недель до 1 месяца.

Терапевтический эффект при применении морфолепа проявлялся с приема 1/4 таблетки 3 раза в день (0,375), пикнолепсина — при приеме 0,75—1,0 в день.

После проведенного лечения были получены результаты, представленные в таблице 1.

Следует отметить, что лучший эффект оказала терапия морфолепом при наличии у больных малых припадков типа абсансов и хуже на больных со смешанными припадками. На

Таблица 1

Результаты лечения морфолепом и пикнолепсином

Вид терапии	Характер припадков	Прекращение припадков или их значительное урежение	Без изменений	Всего
Морфолеп	малые	12	4	16
	смешанные	8	6	14
Пикнолепсин	малые	12	2	14
	смешанные	6	5	11
Итого		38	17	55

большие судорожные припадки морфолеп не оказал положительного действия, наоборот, при снижении дозы противосудорожных смесей и увеличении дозы морфолепа у двух больных число больших судорожных припадков увеличилось. Эти наблюдения свидетельствуют в пользу комбинированного лечения.

При увеличении дозы морфолепа свыше 1,5 почти у всех больных возникали побочные явления: крапивница, зуд, боли в области желудка и печени. Иногда явления интоксикации возникали при увеличении дозы препарата на 1/4 таблетки. Эти наблюдения свидетельствуют о малом диапазоне терапевтической дозы препарата и должно учитываться при его применении. После 1,5—2 месяцев приема препарата на ЭЭГ у 8 больных (из 15) отмечалась нормализация электрической активности коры головного мозга, у 4 — существенных изменений в показателях ЭЭГ не получено, а у 3 больных отмечалось даже ухудшение.

Из побочных явлений, кроме приведенных выше, у 8 больных отмечалось головокружение, явления атаксии, появление вялости, апатии, сонливости. На психическую деятельность и неврологическую симптоматику морфолеп в наших наблюдениях заметного действия не оказывал.

Пикнолепсин выявил лучший терапевтический эффект при лечении детей. У всех 4 детей при его применении припадки полностью прекратились, выровнилось настроение, поведение, улучшились показатели в учебе. Дети стали более активными и общительными. У взрослых больных пикнолепсин хорошее действие оказал при наличии малых припадков в сочетании с припадками типа амбулаторного автоматизма с явлениями торможения психической деятельности. При лечении пикнолепсином на ЭЭГ у 10 больных (из 17) отмечалась тенденция к нормализации электрической активности коры голов-

ного мозга, у 5 — 6
отмечалось ухудше
Введение пикно
приятно сказывало
улучшало эмоцион
ность.
Из побочных я
появление более в
тельность и ухудш
ливости, адинамии
Клинические а
мике лечения у б
явили.
В качестве при
и пикнолепсина пр

Наблюдение 1. Бо
дилась на стационар
Поступила с жалобам
без судорог. Потеря
чаще всего не замеч
6 раз в сутки. Больн
однократное лечение
судорожных средств в
снижение памяти, хо
органов терапевтом
лический шум и ак
ской органической с
мочи — в пределах
менений. На ПЭГ —
диффузные значите
мозга, на фоне кот
некоторого преобла
отведениях левого
стствует о пароксизм
Больной была
восудорожной смес
почти не уменьши
по 1/4 таблетки 3
чении дозировки м
ностью и не возни
ние 6 суток у бол
Увеличение дозы
тит, сопровождав
лепа до 3 таблеток
Спустя 6 сут
до сентября мес
фолепа, припадк
С ноября меся
припадков нет, ч
памяти не отмеч
ЭЭГ, записа
логически измен
фолепа.

ного мозга, у 5 — без существенных изменений и у 2 больных отмечалось ухудшение в показателях ЭЭГ.

Введение пикнолепсина в комплексную терапию благоприятно сказывалось на психической деятельности больного, улучшало эмоциональную сферу, повышало работоспособность.

Из побочных явлений действия препарата нами отмечено: появление болей в области желудка у 4 больных, раздражительность и ухудшение сна у одного больного, усиление сонливости, адинамии — у 3 больных.

Клинические анализы крови, мочи, проведенные в динамике лечения у больных, патологических изменений не выявили.

В качестве примеров положительного действия морфолепа и пикнолепсина приводим следующие наблюдения:

Наблюдение 1. Больная И-ва, 26 лет. Преподаватель музыки. Находилась на стационарном лечении с 20 февраля по 22 апреля 1968 года. Поступила с жалобами на припадки с кратковременной потерей сознания, без судорог. Потеря сознания бывает настолько коротка, что окружающие чаще всего не замечают припадка. Частота припадков наблюдается до 6 раз в сутки. Больна с 1963 года, когда впервые возникли припадки. Неоднократное лечение в стационарах, систематический прием противосудорожных средств не снимало припадков. За последние годы отмечает снижение памяти, хотя с работой и справляется. Со стороны внутренних органов терапевтом отмечалось легкое приглушение тонов сердца, систолический шум и акцент второго тона на легочной артерии. Неврологической органической симптоматики у больной не отмечалось. Анализы крови, мочи — в пределах нормы. Рентгенограмма черепа без патологических изменений. На ПЭГ — арахноидит головного мозга. На ЭЭГ регистрируются диффузные значительные нарушения электрической активности головного мозга, на фоне которой выявляется межполушарная асимметрия за счет некоторого преобладания и доминирования частых колебаний во всех отведениях левого полушария. Картина активности в целом свидетельствует о пароксизмальной активности нейронов коры.

Больной была назначена комплексная терапия в сочетании с противосудорожной смесью С. П. Воробьева № 2. Количество малых припадков почти не уменьшилось. Дополнительно в терапию был введен морфолеп по $\frac{1}{4}$ таблетки 3 раза в день; припадки сократились на 50%. При увеличении дозировки морфолепа до 3-х таблеток припадки прекратились полностью и не возникали в течение 3 недель (до ПЭГ). После ПЭГ в течение 6 суток у больной вновь наблюдались припадки — 1—2 раза в сутки. Увеличение дозы морфолепа на $\frac{1}{4}$ таблетки вызвало выраженный дерматит, сопровождавшийся нестерпимым зудом. Снижение дозировки морфолепа до 3 таблеток в день привело к исчезновению дерматита.

Спустя 6 суток после ПЭГ припадки прекратились и не возникали до сентября месяца. В сентябре месяце больная прекратила прием морфолепа, припадки вновь стали возникать с частотой 1—2 раза в неделю. С ноября месяца 1968 года и по настоящее время принимает морфолеп, припадков нет, чувствует себя хорошо, с работой справляется, ухудшение памяти не отмечает.

ЭЭГ, записанная спустя $1\frac{1}{2}$ месяца после приема морфолепа, патологически изменена, но изменения менее выражены, чем до приема морфолепа.

Наблюдение 2. Больной Т-н, 47 лет, инженер. Лечение амбулаторное. На амбулаторном приеме предъявляет жалобы на частые малые припадки, снижение памяти и работоспособности. Болен с 1950 года. До 1956 года припадки были большие, судорожные, а с 1956 г. — частые, малые. Стационарное и амбулаторное лечение приносило временный успех. Со стороны внутренних органов патологии не отмечается. Неврологически выявляется легкая анизорефлексия за счет преобладания рефлексов справа. Анализы крови, мочи без патологических изменений. Больной вязок. На ЭЭГ грубые изменения электрической активности коры головного мозга.

Больному на фоне приема смеси М. Я. Серейского № 2 был дополнительно назначен пикнолепсин по одной капсуле 3 раза в день. Спустя неделю после приема пикнолепсина число припадков значительно уменьшилось, еще через одну неделю припадки прекратились полностью. ЭЭГ, записанная спустя 2 месяца после приема пикнолепсина, стала менее патологической. Субъективных жалоб больной не предъявляет, продолжает 3-й месяц принимать пикнолепсин.

В заключение можно отметить, что введение в комплексную терапию морфолепа и пикнолепсина оправдано при наличии у больных малых припадков, причем тех больных, у которых обычная терапия не оказывает положительного терапевтического эффекта. Добавление к комплексной терапии данных препаратов позволяет снижать дозы противосудорожных препаратов без ущерба лечению.

В наших наблюдениях привыкания к препаратам не наблюдалось.

Пикнолепсин менее токсичен и имеет больший диапазон лекарственной дозы.

Морфолеп при амбулаторном лечении следует применять с большой осторожностью.

ПРИМЕР

ПРИМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

ПРОФИ
ПРИСТУ
ПСИХОЗА (

Отделение фарм
дитель — проф.
тельского психо

Несмотря
и нейролепти
тельного ме
сивных сост
аффективны
тивным не
не может б
вопоказани
ных с час
хоза (МД
вызвать не
нические
зование Э
ческих и о
широту пр
щее врем
аффектив
рядом су
1) пол
всех случ
2) да
у больны
тельное
жание р
3) те
чивает р

ПРОФИЛАКТИКА УГЛЕКИСЛЫМ ЛИТИЕМ ПРИСТУПОВ МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНОГО ПСИХОЗА (ОПЫТ АМБУЛАТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ)

И. Н. Михаленко, Ю. Л. Нуллер

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хвильвицкий) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов)

Несмотря на появление многочисленных антидепрессантов и нейролептиков, до сих пор не найдено вполне удовлетворительного метода лечения отдельных маниакальных и депрессивных состояний. Даже такой мощный и универсальный при аффективных психозах метод, как ЭСТ, оказывается эффективным не во всех случаях и, кроме того, многим больным он не может быть применен из-за наличия соматических противопоказаний. Многократное применение курсов ЭСТ у больных с частыми приступами маниакально-депрессивного психоза (МДП) также является нежелательным из-за угрозы вызвать необратимые нарушения памяти и, возможно, органические изменения центральной нервной системы. Использование ЭСТ в амбулаторных условиях встречает ряд технических и организационных трудностей, что резко ограничивает широту применения этого метода. Существующие в настоящее время антидепрессанты, несмотря на их несомненную эффективность у большого числа больных, все же обладают рядом существенных недостатков:

1) полный терапевтический эффект достигается ими не во всех случаях и реже, чем при ЭСТ (на 20—30%);

2) даже при полном снятии депрессивной симптоматики у больных с фазно протекающим психозом приходится длительное время продолжать прием антидепрессантов во избежание рецидива;

3) терапевтический эффект наступает не сразу, что увеличивает риск суицида;

4) создается впечатление, что при повторном применении одного и того же антидепрессанта при частых приступах МДП его терапевтическая эффективность снижается;

5) длительный прием антидепрессантов приводит у некоторых больных к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Общим для ЭСТ и антидепрессантов является то, что они оказываются наименее эффективными именно в начале фазы, в период нарастания депрессивной симптоматики. Учитывая все эти обстоятельства, профилактика приступов МДП представляется более перспективной, чем их лечение.

До недавнего времени попытки профилактики приступов МДП не приводили к достоверным положительным результатам: применение с этой целью единичных ежемесячных сеансов ЭСТ [1] представляется сомнительным и сопряжено с значительными практическими трудностями. Попытка Грофа и Винаржа [2] использовать для профилактики имипрамин также не привела к убедительным результатам, хотя по их данным у отдельных больных как будто бы наступили положительные сдвиги.

Мы также пытались предотвращать наступление депрессивных фаз назначением нозинана или либриума (элениума) в интермиссиях или при проявлении первых предвестников фазы. Хотя у отдельных больных удавалось отсрочить или даже предотвратить наступление ожидаемого приступа, особенно в тех случаях, когда ему предшествовал период тревоги, беспокойства и бессонницы, в целом эти наблюдения также не являются убедительными, поскольку даже при регулярно наступающих фазах нельзя было исключить спонтанных колебаний длительности интермиссий. Вероятно, предпринимались и другие попытки применения различных методов профилактики, не приведшие к ощутимым результатам.

Реальная возможность профилактики приступов МДП появилась лишь после сообщений Бааструпа и Скоу [3—5] об успешном применении ими с этой целью солей лития. В настоящее время этот метод находит все более широкое распространение во всех странах мира и начинает рассматриваться как новая эра в лечении МДП. Однако применение солей лития в медицине имеет длинную историю: так, в обзоре Нойеса [6] указывается, что еще в V веке н. э. Целиус Аурелианус использовал для лечения маниакальных состояний щелочные минеральные воды, содержащие, как оказалось, значительное количество лития. В 1865 г. Гаррод рекомендовал литий для лечения подагры и ревматизма. В 1903 г. Митчел сообщил, что соли лития обладают снотворным эффектом. С 1949 г. солянокислый литий стал широко применяться в США для подсаливания пищи соматическим больным, которым был проти-

вопоказан хлористый натрий, однако бесконтрольное применение больших доз лития привело к значительному количеству осложнений, иногда даже летальных. В том же 1949 г. соли лития были рекомендованы австралийским психиатром Кэйдом [7] для лечения мании.

Антиманиакальное действие лития оказалось весьма значительным. В настоящее время различными авторами опубликованы данные о лечении солями лития около 1000 маниакальных больных, причем положительные результаты отмечались в 77% [6].

В дальнейшем 6-летними наблюдениями Скоу и Бааструпа [3—5] было тщательно и убедительно доказано профилактическое действие солей лития при маниакально-депрессивном психозе: оказалось, что литий не только обладает противоманиакальным действием, но и предотвращает наступление депрессивных фаз. Это профилактическое действие солей лития проявлялось у больных МДП как с биполярным течением психоза, так и с униполярным, манифестирующим одними лишь депрессивными состояниями. У части больных депрессивные фазы полностью не исчезали, но стали значительно короче и легче, а у некоторых остались лишь кратковременные субклинические колебания настроения. Первое впечатление о том, что лучше реагируют на профилактическое лечение солями лития больные с биполярным течением МДП, в дальнейшем не удалось убедительно подтвердить. Значительно хуже лечились больные с «атипичными» формами аффективного психоза; в этих случаях чаще возникали рецидивы и, наоборот, чем «чище» картина МДП, тем лучшими были результаты. Важным фактором, в значительной степени определяющим эффективность профилактического лечения, является достаточное и стабильное содержание лития в сыворотке крови (0,6—1,6 миллиэквивалента на литр); при регулярном определении концентрации лития в крови и коррекции его доз результаты лечения стали намного лучше. Дело в том, что концентрация лития в крови зависит не только от дозы, но и от веса больного, его пищевого рациона (количества хлористого натрия и воды), от особенностей распределения и выделения лития в его организме. Дозы, применяемые для профилактики МДП, составляют 600—1200 мг углекислого лития в день (для лечения мании применяются значительно большие дозы — до 2 г в сутки).

Вслед за первыми публикациями обоих датских исследователей появилось значительное число работ, посвященных профилактическому действию солей лития [8, 9, 10]. Так, по Нойесу, к 1969 г. были опубликованы данные о профилактическом применении лития приблизительно у 300 больных, причем положительный эффект был достигнут в 63% [6]. Однако

эти клинические исследования, выполненные на немногочисленных группах больных и, главное, в течение относительно непродолжительного периода, ничего существенного не прибавили к наблюдениям Скоу и Бааструпа.

В 1969 г. появились резкие возражения против применения солей лития в качестве профилактического средства при МДП [11, 12]. Они основывались на следующем утверждении: в настоящее время нет убедительных данных в пользу профилактического действия солей лития, но имеются сообщения об их токсическом эффекте. Первая часть утверждения аргументировалась тем, что в работах Скоу и Бааструпа не применялись контрольные методики (плацебо и др.), неправильно проводится обработка данных и, кроме того, всякие сравнения числа приступов до и после применения лития обесцениваются тем, что течение МДП является непредсказуемым. Вторая часть утверждения, очевидно, основывается на сообщениях о летальных случаях при применении лития в качестве заменителя поваренной соли, когда он принимался соматически больными без измерения его количества (больные подсаживали пищу солянокислым литием «по вкусу») или при лечении мании, когда соли лития назначались в больших дозах, намного превышающих профилактические, без контроля содержания лития в сыворотке крови. Поэтому рассмотрим лишь первую группу возражений.

Поскольку предыдущие способы профилактики приступов МДП самыми разнообразными средствами не давали столь четкого эффекта, трудно объяснить результаты Скоу и Бааструпа плацебо-эффектом, тем более что маниакальные и депрессивные состояния в рамках МДП практически не реагируют на плацебо и вообще на психотерапевтические воздействия. Тем более трудно себе представить, что плацебо-эффект будет оказывать такое исключительно мощное терапевтическое воздействие на больных МДП в течение нескольких лет.

С нашей точки зрения существенными являются лишь возражения, касающиеся непредсказуемости приступов МДП и методов подсчета результатов профилактического лечения. Для контроля над первой возможностью ошибки (непредсказуемость приступов) следует проводить исследование у больных с частыми и регулярными приступами МДП (например, с непрерывным циркулярным типом течения) и большой продолжительностью заболевания, так как известно, что чем дольше продолжается какой-либо регулярный процесс, тем меньше вероятность его спонтанного изменения в данный момент.

Возможно некоторое завышение профилактического эффекта терапии, если начинать ее непосредственно после окончания предшествующей депрессивной фазы и с этого же мо-

мента производить подсчет терапевтического эффекта, тогда в оцениваемый интервал времени (период терапии) наверняка попадает полностью один светлый промежуток, который при непродолжительном периоде наблюдения может повлиять на оценку результатов, так как отсчет контрольного периода (до лечения) может начаться на любом этапе болезненного процесса. Поэтому в том случае, когда прием углекислого лития начинался в начале интермиссии (или маниакальной фазы — при непрерывном типе течения) отсчет результата нами проводился, начиная с середины междепрессивного промежутка (при регулярном течении МДП его длительность устанавливалась по предыдущим интермиссиям и маниакальным фазам). (Подробнее об этом будет сказано при описании методики испытания).

В 1967—1968 гг. нами было начато профилактическое лечение углекислым литием 37 больных аффективными психозами с длительным течением заболевания и частыми фазами. 35 больных страдали маниакально-депрессивным психозом а 2 — органическим аффективным психозом, причем у одной из больных отмечалось значительное отставание в психическом развитии. За истекшее время 8 больных прекратили лечение по разным причинам. 2 больных, несмотря на длительное отсутствие аффективных колебаний, мы исключили при оценке результатов терапии, так как в течение последних лет у них отмечались междепрессивные промежутки (включающие интермиссии и маниакальные фазы), превышающие по длительности период наблюдения.

У каждого больного от начала терапии до момента оценки результатов прошло не менее 1 года. Возраст оставшихся 27 больных колебался от 30 до 67 лет, в среднем 50 лет, из них было 17 женщин и 10 мужчин, у 22 течение было биполярным и у 5 униполярным (только депрессия).

Лечение начиналось в период интермиссии или маниакальной фазы. В первые месяцы исследования, когда концентрация лития в сыворотке крови нами еще не определялась, суточные дозы углекислого лития были стабильными и составляли 600—900 мг (по 300 мг 2 или 3 раза в день). В тех случаях, когда больные отказывались принимать порошки из-за неприятного вкуса и вызываемой ими тошноты, углекислый литий назначался в капсулах.

После того, как было начато определение концентрации лития в сыворотке крови *, производившееся по утрам до первого приема препарата, дозы углекислого лития подбирались таким образом, чтобы его концентрация в крови не была

* Определения лития производились в институте эволюционной физиологии и биохимии АН СССР В. Г. Леонтьевым.

ниже 0,6 мэкв/л. У значительной части больных первоначальные дозы лекарства пришлось повысить, и они в большинстве случаев составляли 900—1200 мг в день. После коррекции доз результаты терапии ощутимо улучшились.

В последующем, если лечение начиналось в интермиссии, то суточные дозы углекислого натрия составляли 600 мг для больных с весом тела менее 60—65 кг и для стариков, 900 мг — для людей с большим весом. Под контролем определения концентрации лития в сыворотке, производившегося 1—2 раза в месяц, мы подбирали такие дозы препарата, чтобы содержание лития в крови достигло минимального уровня (0,6 мэкв/л). В дальнейшем исследования содержания лития в крови производились 3—4 раза в год.

Если лечение углекислым литием начиналось в период маниакального состояния, подбирались дозы препарата, способные его купировать (до 2100 мг в день), но не приводящие к слишком высокой концентрации лития в крови (более 1,6 мэкв/л), так как при концентрации 2 мэкв/л и выше могут возникнуть токсические явления. После нормализации психического состояния дозы препарата снижали под контролем его концентрации в крови. Иногда углекислый литий присоединяли к другим противоманиакальным средствам, чаще всего галоперидолу.

В тех случаях, когда, несмотря на значительные дозы солей лития, концентрация его в крови оставалась низкой, в диете больного ограничивалось количество поваренной соли и жидкости, что позволяло добиться повышения содержания лития в крови.

Поскольку абсолютным противопоказанием к лечению солями лития являются заболевания почек, то до начала терапии больным проводились исследования мочи и остаточного азота крови. При выявлении патологии больные не включались в испытание. Кроме того, производились клинические анализы крови и при подозрении на заболевание сердца — ЭЭГ. Заболевания сердца с явлениями декомпенсации считаются относительным противопоказанием.

Оценка результатов

Результаты профилактической терапии углекислым литием мы учитывали двумя способами: во-первых, производилась обычная клиническая оценка изменений в состоянии каждого больного. В этом случае результаты оценивались:

- 1) как полное исчезновение аффективных нарушений;
- 2) значительное улучшение, которое ставилось при отчетливом увеличении междепрессивных промежутков, укорочении длительности депрессивных состояний и значительном

смягчении депрессивной симптоматики в период приступа. Критериями смягчения тяжести депрессии, помимо непосредственной оценки выраженности депрессивной симптоматики, являлись следующие факторы: а) отпадение необходимости госпитализации (в том случае, когда во время предыдущих фаз больной помещался в больницу) или прекращения работы (если раньше больной переносил депрессивные состояния амбулаторно, но пользовался больничным листом); б) увеличение терапевтической чувствительности депрессии к антидепрессантам, что проявлялось в отчетливом уменьшении обычной для больного эффективной дозы антидепрессантов;

3) отсутствие положительного эффекта. Умеренные и незначительные улучшения мы относили также в третью графу (отсутствие положительного эффекта).

Для того чтобы отграничить профилактическое действие солей лития от их противоманиакального эффекта, мы при оценке результатов терапии учитывали только длительность, частоту и тяжесть депрессивных фаз и у больных с биполярным течением психоза. Поэтому, если, например, у больного лечение приводило к полному исчезновению тяжелых маниакальных состояний, что позволяло ему вернуться к семье, работе и т. п., но депрессивные фазы значительно не изменялись, мы расценивали результаты терапии, как отрицательные.

Кроме того, у больных с типичным МДП и отчетливо отграничиваемыми фазами, поддающимися точной количественной оценке, мы проводили сравнение суммарной длительности и частоты депрессивных фаз в равные периоды до и после лечения. Так, если больной продолжал лечение в течение 20 месяцев, то подсчитывалось количество и длительность депрессивных состояний за этот период и за 20 месяцев, предшествовавших началу лечения. Эти данные суммировались для всей группы больных. Несмотря на относительно малый период наблюдения (от 12 до 26 месяцев), эти данные являются, с нашей точки зрения, показательными, учитывая большую частоту и регулярность депрессивных фаз у наших больных.

Однако, как указывалось выше, у многих больных лечение начиналось непосредственно после окончания очередной депрессивной фазы и поэтому у них одинаковые по длительности периоды до и после начала терапии оказывались неравноценными: второй из них заведомо включал в себя один полный междепрессивный промежуток и при неэффективности терапии, в то время как отсчет первого мог начаться на любом этапе течения заболевания. Кроме того, первый период заканчивался депрессивной фазой, в то время как второй мог окончиться на любом этапе, включая разные сроки междепрессивного промежутка. Все это может привести к завышению продолжительности междепрессивных промежутков во

втором периоде (лечебном), что, в свою очередь, может создать ложное впечатление уменьшения суммарной длительности и числа депрессивных периодов во время лечения. Поэтому в тех случаях, когда лечение начиналось в первую половину междепрессивного промежутка, мы начинали формальный отсчет лечебного периода (для оценки результатов) с середины междепрессивного интервала (его длительность оценивалась по предыдущим междепрессивным интервалам), добавляя, таким образом, к контрольному периоду половину междепрессивного промежутка и отнимая его половину от лечебного периода. Это «уравнивало» контрольные и лечебные периоды и даже создавало незначительное преимущество в пользу первого из них, так как у некоторых больных лечение начиналось во второй половине междепрессивного промежутка, а в этом случае мы не вносили поправок.

При этом методе оценки мы не учитывали смягчение тяжести депрессивной симптоматики, ограничиваясь только длительностью и частотой депрессивных фаз.

Как указывалось выше, результаты профилактического лечения углекислым литием оценивались у 27 больных. У 10 из них аффективные приступы исчезли полностью у 8 — наступило значительное улучшение и у 9 отчетливого улучшения не было. Таким образом, у 18 из 27 больных был достигнут несомненный положительный профилактический эффект. Учитывая, что лечившиеся больные имели длительную историю заболевания (в среднем 12 лет) и большую частоту депрессивных приступов (не менее 1 в предшествующий терапии контрольный период, а в среднем — 2,5), то полученные результаты являются убедительным доказательством профилактического действия солей лития.

Для количественной оценки результатов терапии из числа лечившихся мы отобрали группу в 20 больных (в нее не вошли 2 больных с органическим аффективным психозом и 5 больных с нерегулярными и короткими аффективными приступами и частым чередованием фаз, вследствие чего точный подсчет числа и длительности депрессивных периодов оказался у них невозможным). В группе было 7 мужчин и 13 женщин. Наследственная отягощенность психическими заболеваниями была выявлена у 16 больных. Средний возраст составлял 51 год (от 30 до 68 лет).

У 3 больных наблюдались только депрессивные фазы, у 17 — депрессивные и маниакальные, причем у 6 — отмечался непрерывный циркулярный тип течения. Средняя продолжительность депрессивных фаз — 4 месяца (от 1,5 до 9).

Длительность терапии углекислым литием составляла от 12 до 26 месяцев, в среднем — 18 месяцев. Из 20 больных в результате лечения у 8 было отмечено полное исчезновение

эффективных пр
6 положительных
В контрольный
ных фаз у всей
введения коррек
середины послед
лечение начинал
Суммарная дл
сцам, а после к
Результаты

Результаты

Количество депрес
Их суммарная дл

Обращает н
личий между
нии суммарной
тельствующая
терапии солям
уровня значим
объясняется те
ценивали как
лечения, сме
если раньше
ное глубокое
недельное ле
однозначно у
рых больных
ного исчезн
1—2 абортив
тывались на
рессивных ф
чимыми.

Малочисл
бора (частые
сивные фаз
какую-либо
тивностью т
филактичес
отсутствие
были отме

аффективных приступов, у 6 — значительное улучшение и у 6 положительный эффект отсутствовал.

В контрольный период суммарное количество депрессивных фаз у всей группы больных составил 42, однако после введения коррекции (начало отсчета контрольного периода с середины последующего междепрессивного промежутка, если лечение начиналось в его начале) их число уменьшилось до 39. Суммарная длительность депрессивных фаз равнялась 147 месяцам, а после коррекции — 134.

Результаты лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты лечения углекислым литием 20 больных МДП

	Контрольный период	Лечебный период	Достоверность различий
Количество депрессивных фаз	39	29	$p > 0,05$
Их суммарная длительность	134	60	$p < 0,001$

Обращает на себя внимание высокая достоверность различий между контрольным и лечебным периодами в отношении суммарной длительности депрессивных состояний, свидетельствующая о высокой эффективности профилактической терапии солями лития и меньшими, не достигающими 5% уровня значимости, различиями в отношении частоты фаз. Это объясняется тем, что при оценке результатов лечения мы рассматривали как фазу и короткие неглубокие депрессивные колебания, сменявшие выраженные депрессивные фазы. Так, если раньше у больного в контрольный период было 3-месячное глубокое депрессивное состояние, а в период лечения 1—2-недельное легкое снижение настроения, то при оценке они оба однозначно учитывались как депрессивные фазы. У некоторых больных, успешно реагировавших на лечение до полного исчезновения аффективных колебаний, наблюдались 1—2 abortивных депрессивных приступа, которые также учитывались нами как фазы. При учете только выраженных депрессивных фаз различия в их частоте также становились значимыми.

Малочисленность группы больных и специфичность их подбора (частые, а следовательно, относительно короткие депрессивные фазы МДП) не позволили нам отчетливо выявить какую-либо связь между особенностями заболевания и эффективностью терапии солями лития. Из 17 женщин полный профилактический эффект был достигнут у 8, частичный — у 4 и отсутствие улучшения у 5 (т. е. положительные результаты были отмечены у 12 из 17 больных). У 2 из 12 мужчин

отмечалось полное исчезновение депрессивных фаз, у 4 — улучшение и у 4 — отсутствие эффекта. Таким образом, достоверных различий между реакцией на лечение солями лития между мужчинами и женщинами установить не удалось. Точно так же не было выявлено связи между эффективностью терапии и возрастом больных или длительностью заболевания. Незначительное количество больных одними лишь депрессивными фазами не позволило проверить предположение о том, что лучше реагируют на профилактическое лечение солями лития больные с биполярным течением психоза. Во всяком случае, у 3 из 5 больных с одними депрессивными фазами эффект лечения был положительным. Создалось впечатление, что больные с тревожно-мнительным характером в преморбиде и частыми неглубокими депрессивными состояниями хуже поддавались лечению. У наших больных не было выявлено связи между тяжестью и особенностями симптоматики депрессивных и маниакальных фаз и эффективностью терапии. Хорошо поддавались лечению больные с органическими аффективными психозами: при неизменности остальной симптоматики, связанной с органическим поражением центральной нервной системы, аффективные колебания сгладились у одной и полностью исчезли у другой больной. Таким образом, нам не удалось установить каких-либо корреляций между особенностями клиники МДП и результатами профилактической терапии углекислым литием, что, возможно, связано с малочисленностью и относительной однородностью нашей группы больных.

Однако на основании наших наблюдений создалось отчетливое впечатление, что эффективность профилактики МДП солями лития возрастает с увеличением продолжительности лечения: у больных, принимавших препарат около 2 лет, результаты терапии оказались в целом лучше, чем у тех, кто лечился только 1—1,5 года. Этот факт можно было бы объяснить тем, что больные, менее успешно реагируя на терапию, раньше прекращали ее. Однако анализ динамики профилактического действия солей лития показал, что у многих больных его эффективность постепенно нарастала в первые месяцы: вначале у этих больных еще возникали более легкие и короткие чем обычно депрессивные состояния, причем они постепенно сглаживались и укорачивались, а затем (иногда на втором году лечения) полностью исчезали.

Пародоксальными и труднообъяснимыми оказались следующие наблюдения: у 2 больных в процессе лечения после исчезновения депрессивных состояний увеличились по интенсивности и длительности маниакальные, а у 1 больного в период профилактического лечения впервые появилась развернутая маниакальная фаза.

Влияние длительности приема солей лития на эффективность терапии, а также то, что у большинства больных, не обнаруживших улучшения в процессе лечения, концентрация лития в крови была низкой, позволяет предположить, что успех профилактической терапии больных МДП в большей степени зависит от особенностей усвоения, распределения и выведения лития в каждом конкретном случае, чем от клинических особенностей заболевания.

Одной из причин безуспешности терапии и низкой концентрации лития может быть нерегулярный прием препарата, поскольку лечение чаще проводится в амбулаторных условиях. Как указывалось выше, многие больные прекратили прием углекислого лития, а у некоторых удалось выяснить, что в период, предшествовавший ухудшению, они сознательно уменьшили дозу лекарства или забывали его регулярно принимать.

Из 37 больных, начавших лечение, 9 прекратили принимать его (1 больная перестала принимать углекислый литий после 1,5 лет терапии, и ее результаты были использованы при оценке эффективности профилактики, остальные больные прекратили прием препарата через несколько месяцев).

Причины прекращения лечения были следующими:

1. по совету врачей, в связи с обострением соматических заболеваний (холецистита, пиэлоцистита) после приема солей лития — 2 больных;

2. токсические явления, вызванные передозировкой углекислого лития — 1 больной;

3. отрицательное отношение к регулярному приему препарата, так как он «мешает забыть о болезни и чувствовать себя совсем здоровым» — 3 больных;

4. вследствие прекращения приступов заболевания, обусловленного терапией, — больные решили, что они полностью выздоровели и необходимость в лечении отпала — 3 больных.

С необходимостью постоянно убеждать больных продолжать терапию нам приходилось часто встречаться именно у тех, кому лечение хорошо помогло, так как длительное отсутствие проявлений заболевания воспринималось ими как полное излечение. Иногда прекращению лечения способствовала малая информированность врачей диспансерной сети об этом методе профилактики. В некоторых случаях они убеждали больных в его бесцельности, объясняя исчезновение проявлений болезни «спонтанным изменением эндогенного ритма» и предостерегая их против «токсического и бесполезного» действия солей лития. Вместе с тем, возобновление депрессивных или маниакальных фаз через непродолжительное время после отмены углекислого лития является убедительным доказательством в пользу его профилактического действия.

У 8 из 37 больных в процессе лечения углекислым литием наблюдались следующие побочные явления, которые, вероятно, правильнее рассматривать как токсические [6]: тремор рук (4), жажда (4), понос (3), тошнота и рвота (2). Все эти явления были умеренно выражены, не привели к прекращению терапии и прошли без специального лечения после уменьшения дозы препарата. Большинство этих нарушений возникли в то время, когда у больных не производилось регулярное определение концентрации лития в крови.

В одном случае вследствие передозировки углекислого лития возникли более серьезные токсические явления. Больной, 55 лет, в течение 2 месяцев принимавший по 1500 мг углекислого лития, решил для усиления эффекта самостоятельно увеличить его дозу, приняв утром одномоментно 2100 мг препарата. Через несколько часов (?) у больного возникла выраженная моторная атаксия, смазанность речи, мышечная слабость, жажда, тошнота, тремор. После прекращения приема препарата и увеличения жидкости и хлористого натрия в рационе симптомы отравления постепенно прошли, на 2-й день отмечался лишь легкий тремор рук. Определение концентрации лития в крови в это время еще не производилось.

Многочисленные токсические проявления лития, наблюдавшиеся чаще всего при лечении маниакальных состояний вследствие больших доз, применяемых в этих случаях, были сгруппированы следующим образом [13].

I. Желудочно-кишечные симптомы: анорексия, тошнота, рвота, диарея, жажда, сухость во рту, потеря веса.

II. Нервно-мышечные симптомы: общая мышечная слабость, атаксия, тремор, повышенная мышечная возбудимость (фасцикуляция, подергивания, клонические движения конечностей), хореоформные движения, повышение сухожильных рефлексов.

III. Нарушения центральной нервной системы: анестезия кожи, недержание мочи и кала, смазанная речь, расплывчивое зрение, головокружение, эпилептиформные припадки.

IV. Психические нарушения: психическая заторможенность, сонливость, спутанность, беспокойство — расстройство поведения, ступор, кома.

V. Сердечно-сосудистая система: аритмии, падение кровяного давления, изменения ЭКГ, коллапс.

VI. Прочее: полиурия, глюкозурия, общая утомляемость, вялость, дегидратация.

Как в наших наблюдениях, так и во многих других исследованиях с определением концентрации лития в крови, серьезные осложнения, приведенные в этом перечне, не встречались. Не встречались у наших больных и нарушения со стороны щитовидной железы, описанные Скоу [14].

Очевидно, при отсеве больных с почечными заболеваниями профилактическая терапия углекислым литием (если проводить ее под контролем исследований лития в крови) является не только эффективным, но и безопасным методом. Во всяком случае, при лечении депрессивных состояний различными антидепрессантами мы встречались с более выраженными и частыми побочными эффектами и осложнениями.

Для иллюстрации мы приводим 2 описания профилактического применения углекислого лития.

Больная К., 1929 г. рожд. Диагноз: МДП. Дядя со стороны матери перенес кратковременное маниакальное состояние, бабка во время блокады Ленинграда перенесла какой-то психоз и умерла в психиатрической больнице от алиментарной дистрофии. По характеру больная спокойная, уравновешенная. Замужем, имеет 2 детей. Впервые (в августе 1958 г.) перенесла депрессивное состояние, продолжавшееся 1,5 месяца. С тех пор по 1964 г. ежегодно возникали стереотипные депрессивные фазы, начинавшиеся в конце лета, продолжавшиеся 6—8 недель и заканчивающиеся кратковременными (по несколько дней) гипоманиакальными состояниями. Психопатологически депрессивные состояния характеризовались классическим меланхолическим синдромом. С 1965 г. аналогичные депрессивные фазы возникали дважды в год, их симптоматика была более тяжелой, а гипоманиакальные состояния удлинились до 2—3 недель. С 1966 г. депрессивные фазы увеличились до 3—3,5 месяцев, непосредственно сменялись выраженными маниакальными состояниями продолжительностью в 2—3 месяца и затем после 6—7-недельного светлого промежутка вновь возникали депрессии. Помимо учащения, утяжелилась и симптоматика депрессивных и маниакальных фаз: первые характеризовались резкой психомоторной заторможенностью, почти полным мутизмом, тяжелой витальной тоской, идеями самообвинения, суицидными мыслями, нарушениями сна, отсутствием аппетита, запорами, прекращением месячных. Терапия антидепрессантами была малоэффективной. Маниакальные состояния протекали с резким возбуждением, скачкой идей, раздражительностью, идеями величия и дурного обращения, сексуальной расторможенностью и т. д. Во время последней маниакальной фазы осенью 1967 г. больная убежала в Москву, стремилась попасть «по важным делам» в Совет Министров, однако из-за возникшего в аэропорту конфликта была задержана и направлена в психиатрическую больницу. После перевода в больницу по месту жительства с октября 1967 г. было начато лечение ее углекислым литием, а в декабре в хорошем состоянии она была выписана из больницы с профилактическими дозами углекислого лития (600 мг в день).

В первых числах февраля 1968 г. возникли неприятные ощущения в области сердца и тяжесть в затылке, которые у больной обычно непосредственно предшествовали наступлению выраженной депрессивной фазы. Однако на этот раз депрессия не развилась до середины февраля, когда после аборта возникло типичное для больной меланхолическое состояние, но более легкое, чем обычно. Депрессия хорошо поддавалась лечению пертофраном и окончилась в конце апреля 1968 г. Все это время больная продолжала принимать углекислый литий. С мая 1968 г. по ноябрь 1969 г. у больной не было отмечено ни одного, даже abortивного аффективного приступа, она успешно справлялась с воспитанием детей, домашним хозяйством, поступила на работу. Продолжает прием углекислого лития по 600—900 мг в зависимости от показателей концентрации лития в крови. Больной регулярно производились ЭКГ, обычные анализы крови и мочи, определялся остаточный азот крови. Каких-либо нарушений со стороны почек, печени, сердечно-сосудистой системы обнаружено не было.

Длительность и тяжесть заболевания, его регулярный ритм, отчетливая тенденция к утяжелению и четкая связь во времени между его прекращением и началом профилактической терапии позволяют расценивать наступившие положительные сдвиги, как результат профилактического действия солей лития.

Больная И., 1916 года рожд., научный работник. Диагноз: МДП. Наследственность не отягощена по характеру — гипертимная. В 9 и 17 лет болела малярией. Месячные с 14 лет, сопровождались снижением настроения. Роды в 1948 г. Климакс с 1964 г. Первую выраженную депрессивную фазу перенесла в 1955 г. Депрессия продолжалась 3 месяца и характеризовалась меланхолическим синдромом с чувством витальной тоски, идеями малоценности, бессонницей, потерей аппетита, запорами, значительным понижением веса тела. С тех пор в течение 9 лет ежегодно осенью возникали стереотипные 3-месячные депрессивные фазы, в интермиссиях в летние месяцы отмечалось нарастание свойственной больной гипертимности, постепенно приобретающей черты гипоманиакального состояния. В 1965 г. очередная депрессивная фаза протекала значительно дольше (11 месяцев) и тяжелее — с глубокой тоской, тревогой, суицидными мыслями. Следующая фаза в 1966 г., как обычно, наступила через 9 месяцев, продолжалась 5 месяцев и по симптоматике походила на предыдущую. В сентябре 1967 г. перед началом очередной депрессивной фазы было начато профилактическое лечение углекислым литием (1200 мг). В октябре появились признаки депрессии: снизилось настроение, стало трудно справляться с работой, но впервые за многие годы больная не воспользовалась больничным листом. Депрессия продолжалась только 1 месяц. Осенью 1968 г. отмечала легкое снижение активности, продолжавшееся около 3 недель, однако окружающими оно не было замечено. С тех пор по декабрь 1969 г. колебаний настроения не было. Каких-либо соматических нарушений при регулярных осмотрах терапевта, а также на ЭКГ и в лабораторных исследованиях (включая определения остаточного азота крови) выявлено не было.

В данном случае, так же, как и в предыдущем наблюдении, у больной с многолетним регулярным течением заболевания сразу же после начала профилактической терапии наступило смягчение и укорочение депрессивных состояний с последующим их сглаживанием и полным исчезновением.

Приведенные данные отчетливо подтверждают исследования Скоу и Бааструпа о профилактическом действии солей лития при маниакально-депрессивном психозе: у 10 из 27 больных с частыми и регулярными депрессивными состояниями лечение углекислым литием привело к полному прекращению аффективных нарушений, у 8 отмечалось значительное смягчение течения заболевания и только у 9 (т. е. у $\frac{1}{3}$) улучшений не наступило. Исследование 20 больных с частыми и четкими фазами МДП выявило уменьшение числа и достоверное снижение суммарной длительности депрессивных состояний в этой группе. Подтверждением профилактической эффективности солей лития являлись рецидивы заболевания, возникавшие сразу же после прекращения до этого успешной терапии. Обращает на себя внимание отсутствие серьезных

побочных эффектов и осложнений в процессе длительной терапии. Регулярные определения концентрации лития в крови повышают эффективность лечения и делают его безопасным.

Широкое внедрение этого метода в лечебную практику при обеспечении необходимого контроля позволит предохранить от приступов маниакально-депрессивного психоза многих больных, что оправдывает любые организационные трудности, связанные с его внедрением.

В представленной статье мы не рассматриваем многочисленные исследования, пытающиеся выяснить механизм профилактического действия солей лития, особенности его метаболизма, фармакологические эффекты. В настоящее время еще нет достаточно обоснованной гипотезы, объясняющей лечебное действие лития, хотя вероятнее всего оно связано с его способностью угнетать проведение нервных импульсов и таким образом предохранять мозг от чрезмерного перевозбуждения, которое, возможно, является пусковым механизмом для отдельных фаз маниакально-депрессивного психоза [15]. Во всяком случае есть надежда, что так же, как появление антидепрессантов привело к выяснению роли адренергических систем в патогенезе депрессии, так и исследование действия лития возможно позволит установить новые патогенетические и этиологические механизмы маниакально-депрессивного психоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hastings D. W. — Amer. j. psychiat., 1961, v. 118, N 3, p. 258
2. Grof P., Vinar O. — *Activitas nervosa superior*, 1966, v. 8, N 4, p. 383
3. Baastrop P. Ch. — *Comprehensive psychiat.*, 1964, v. 5, N 6, p. 396.
4. Baastrop P. Ch., Schou M. — *Lancet* 1968, p. 1419
5. Baastrop P. Ch., Schou M. — *Arch. gen. psychiat.*, 1967, v. 16, p. 162
6. Noyes R. — *Dis. nerv. syst.*, 1969, v. 30, N 5, p. 318
7. Cade J. F. — *Med. j. Australia*, 1949, v. 2, p. 349
8. Kerry R. J., Owen G. — *Amer. j. psychiat.*, 1968, v. 124, N 12, p. 1702
9. Dyson W., Mendelson M. — *Amer. j. psychiat.*, 1968, v. 125, N 4, p. 544
10. Strömberg E. — *Nord. psykiat. tidsskrift*, 1966, v. 20, N 5, s. 436
11. *Lancet* (editorial), 1969, p. 709
12. Blackwell B., Shepherd M. — *Lancet*, 1968, p. 968
13. Gershon S., Yuwiler A. — *J. nevropsychiat.*, 1960, v. 1, p. 229
14. Schou M. — *Nord. psykiat. tidsskrift*, 1966, v. 20, N 5, s. 430
15. Нуллер Ю. Л. — Труды ленинградского НИПНИ им. Бехтерева. 1969 г., т. 52, стр. 31

ДАЛЬНЕЙШИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЛЕЧЕБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ МОЧЕВИНЫ НА НЕКОТОРЫХ ДУШЕВНОБОЛЬНЫХ

Т. Я. Хвиливицкий

Отделение фармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Х в и л и в и ц к и й) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. К а б а н о в)

Широкое распространение фармакологических методов лечения психических заболеваний связано с применением все более и более избирательно действующих психотропных средств. Однако такая избирательная тропность, помогая выбору психопатологически наиболее адекватных лечебных препаратов, вместе с тем имеет и отрицательные свойства.

Недостатком современных высоко психопатологически специализированных лечебных средств является то обстоятельство, что они, эффективно устраняя те или иные психопатологические образования, первично воздействуя на их узкие нейро-биохимические основы, не вызывают широких перестроек трофики и деятельности мозга в целом.

Возможно, что именно с этой особенностью механизма действия нейропсихотропных средств связана «симптоматичность» их лечебного эффекта и частое отсутствие длительного последствия. Такое отсутствие лечебного последствия свидетельствует о том, что главные, первичные патогенные механизмы болезни действительно не подверглись радикальной перестройке под влиянием психотропного средства, которое лишь устраняет вторичные, конечные проявления патологического процесса. Известные подтверждения этому взгляду можно найти, сопоставляя более глобальный тип регресса психотических состояний под влиянием, например, шоковых методов лечения, с постепенной и психопатологически более дифференцированной негармоничной редукцией проявлений психоза, вызываемой психотропными средствами. Имея в виду эти наблюдения, кажутся обоснованными и своевременными

поиски таких способов лечения психических заболеваний, которые бы глобально воздействовали на биологическую основу психоза. Естественно, что такие методы лечения должны обеспечить перестройку деятельности мозга, в целом, или во всяком случае в ее существенных основах.

Вместе с тем такой «биологически широкий» метод лечения не должен быть столь «брутально взрывным» как шок и допускать возможность управления лечебным воздействием, дозируя его. Это, конечно, не значит, что мы отрицаем терапевтическое значение избирательности действия психотропных средств; мы лишь хотели бы, используя их бесспорные преимущества, устранить недостатки. Главным из них, как уже говорилось, является недостаточное воздействие на основу болезни, а также и привыкание к лекарственным средствам.

В своих поисках мы предприняли попытку использовать мочевины сначала в качестве средства, изменяющего условия действия лекарств на мозг.

Известно, что мочевина в прошлом применялась как мощный диуретик [1]. Однако, благодаря, главным образом, работам Джавида и Сеттледжа [2] мочевина стала широко использоваться для предупреждения отека мозга и его устранения. Дегидратирующий эффект гипертонических растворов мочевины связан главным образом с тем, что она, циркулируя в крови и почти не проникая в мозг, создает разницу в осмотическом давлении между плазмой крови и центральной нервной системой. Благодаря этому вода переходит из мозга в кровь. При этом исследователи [3] обращают внимание на то, что гипертонический раствор мочевины избирательно дегидратирует именно мозг: градиент концентрации мочевины между плазмой и мозгом сохраняется и тогда, когда он исчезает между кровью и тканями других органов.

Отечественные авторы [4, 5], исследовавшие механизм действия гипертонических растворов мочевины при отеке мозга, также придают главное значение осмотическому градиенту. Они вместе с тем указывают на то, что гидремии способствует переход из тканей в кровь не только воды, но и солей натрия. Поскольку снижение внутричерепного давления наступает раньше, чем увеличивается осмотическая концентрация крови, можно считать, что механизм действия мочевины не исчерпывается только осмотическими отношениями.

Важной для нас особенностью действия гипертонического раствора мочевины является наступающее под его влиянием увеличение кровообращения в мозгу. Одни считают его результатом вазодилатации и понижения вязкости крови [6], другие находят, что мочевина, отвлекая воду из клеток мозга во внеклеточное пространство, уменьшает тем самым внешнее давление на сосуды и облегчает кровообращение [7].

Найдено также, что сочетание мочевины с сульфамидами повышало их лечебную эффективность [8]. Это действие мочевины связывают с ее протеолитическим влиянием, способствующим повышению растворимости сульфамидов. Джавид и Сеттледж склонны думать, что и это есть результат понижения внутричерепного давления, вызываемого мочевиной [2].

Мочевина нашла себе применение не только как обезвоживающее мозг средство при нейрохирургических операциях, но ее охотно стали использовать для дегидратации при травмах мозга, при суживающих мозг процессах [9, 10], а также и для восстановления выделительной функции почек при ожогах [11].

Имея в виду все указанные свойства и показания для применения мочевины, мы предприняли попытку ее использования в психиатрической клинике [12].

Мы полагали, что повторное введение гипертонических растворов мочевины, обезвоживая мозг и слегка денатурируя его белки [13], будет повышать растворимость нейروпсихотропных средств, повышать их концентрацию в нервных клетках. Можно думать, что ускорение кровотока, вызываемое мочевиной, убыстрит транспортировку лекарственных средств и усилит их доставку к клеткам мозга. Нельзя, нам кажется, исключить и то, что повторные колебания внутричерепного давления, вызываемые неоднократным введением мочевины, могут повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера по механизму, близкому к тому, что А. Д. Сперанский именует «буксацией» [14], и тем самым также будут способствовать лучшему проникновению лекарственных веществ в мозг.

Вместе с тем мы полагали, что само ускорение кровотока, вызываемое мочевиной, обеспечит усиление окислительных процессов в мозгу, а многократная дегидратация и последующая гидратация мозга облегчат «вымывание» обменных «шлаков». Этот процесс и сам по себе может благоприятно сказаться на проявлениях и течении психического заболевания.

Методика применения мочевины заключалась в следующем.

В качестве основного средства для парентерального введения мы использовали «уролюк» — препарат лиофилизированной мочевины, технология изготовления и способ применения которого были предложены ленинградским институтом переливания крови. Клинические испытания уролюка осуществлялись институтом переливания крови и Ленинградским нейрохирургическим институтом им. А. Л. Поленова [10], а также в нейрохирургическом институте им. Н. Н. Бурденко [9].

Развернутые данные об этом и других современных препаратах, применяемых для дегидратации при отеке мозга

можно найти в монографии В. Л. Данскера (докторская диссертация) [15], а также в книге Л. Бакая и Д. Ли [3].

Приготавливаемый непосредственно перед введением раствор лиофилизированной мочевины в 10-процентной глюкозе больной получал посредством капельного вливания со скоростью 60—80 капель в минуту. Обычно «уроглюк» вводился ежедневно между 10 и 12 часами. В большинстве случаев больные получали такие вливания ежедневно; некоторым капельные внутривенные вливания чередовали с приемами мочевины внутрь. В таких случаях больной выпивал раствор уроглюка (100—150 мл) с кислым вареньем или компотом. Специальный раствор для внутреннего употребления мы давали в следующей прописи. Мочевина — 180,0, глюкоза 10% — 220,0.

Тем больным, которым назначался прием мочевины внутрь, мы предлагали ее принимать 2—3 раза в день с промежутками в 5—6 часов. Такая частота приемов была установлена в соответствии со сроком выведения мочевины, который определялся ее радиоактивным раствором, меченным C_{14} [16]. Повторными введениями мы стремились поддерживать длительную дегидратацию мозга и предупреждать или смягчать возможность возникновения феномена «отдачи», т. е. последующего повышения внутричерепного давления [3]. У всех больных, получавших мочевину, измерялось артериальное давление до вливания, через 30 минут после его окончания, а затем через каждый час до возвращения к исходному уровню. Если артериальное давление не изменялось, оно все же измерялось не менее 3 раз. Обычно артериальное давление либо вовсе не изменялось либо поднималось на 10—15 мм ртутного столба, причем равномерно как минимальное, так и максимальное, лишь изредка оно понижалось.

Непосредственная реакция на введение мочевины реже вообще отсутствовала или выражалась в ощущении покоя, сонливости. Некоторые, даже до того возбужденные больные, засыпали во время процедуры или спустя 30—60 минут после нее.

Большинство больных сообщало, что они испытывают ощущение «прояснения» в голове, какое то «общее облегчение» состояния. Эти непосредственные благоприятные изменения в состоянии держались в течение нескольких часов, чаще сохраняясь до отхода ко сну. Из побочных эффектов мы изредка регистрировали жалобы на легкую и кратковременную головную боль. У 5 больных, принимавших мочевину внутрь с отвращением, наблюдалась повторная рвота, пока они не адаптировались. У всех больных раз в неделю производились клинические анализы мочи, крови, проба Квика, а также исследовался остаточный азот. При повторных приемах мочевины регистрировалось повышение цифр остаточного азота до

40—42 мг%, которое отражало задержку азота вводимой мочевины.

После прекращения приемов мочевины или вливаний уроглюка эти цифры нормализовались в течение 3—5 дней.

Имея в виду усилить действие основных нейропсихотропных средств с помощью уроглюка, мы начинали его вводить тем больным, которые переставали реагировать на получаемое ими психотропное средство и обнаруживали такую терапевтическую резистентность в течение не менее 2—6 недель.

Во время введения уроглюка повышения доз психотропных средств не производилось, но больным, которые под влиянием уроглюка начинали обнаруживать реакцию на психотропные препараты, дозы последних иногда уменьшались.

Прежде всего мы исследовали влияние уроглюка «широким фронтом», т. е. на различных больных. Поскольку наша клиника специально занимается аффективными психозами мы, начиная с 1964 года, стали вводить уроглюк именно этим больным.

В таблице 1 суммированы результаты применения уроглюка различным категориям больных с аффективными психозами. Эти больные, как мы указывали выше, одновременно получали те или иные психотропные средства, которые не оказывали лечебного эффекта.

Таблица 1

	Количество больных	Выход из психоза	Значительное улучшение	Незначительное улучшение	Без эффекта	Отношение эффективных к неэффективным
Депрессии (в том числе затяжные и с деперсонализацией)	18	9	1	6	2	10/8
Циркулярные двойные	6	3	1	—	2	4/2
Циркулярные продолженные	9	4	2	2	1	6/3
Всего	33	16	4	8	5	20/13
Из них маниакальные состояния	7	2	4	—	1	

Из таблицы 1 видно, что в 20 случаях из 33 был получен отчетливый эффект сочетанной терапии уроглюком и психотропными средствами. Следует при этом отметить, что 16 больных полностью вышли из психотического состояния.

Из 8 больных
мы добились знач
не вышел из псих

Шизофрения
(всего)
в том числе:
Циркулярная
Прочие формы

Всего

Таким образом
лись более «тер
применению уро
щественно ант
получавшие уро
Возвращаясь
то, что сочетан
больных с деп
роший лечебн
лечения вышл
Приводим

Больной Т.,
герева с 21/IX
депрессивный по
Наследствен
особенностей.
По характере
долюбивый. Пер
поводу гипоспа
расте 21 года
сяца. Спустя 2
затем мания в
Эта фаза прод
с которым бол
и непосредстве
Психическ
классический
витальной тос
антидепрессан
добиться неот
Однако обща
ностью остав
плохой сон:

Из 8 больных шизофренией (см. таблицу 2) лишь у двух мы добились значительного улучшения состояния, и ни один не вышел из психоза.

Таблица 2

	Количество больных	Выход из психоза	Значительное улучшение	Незначительное улучшение	Без эффекта	Отношение эффективных к неэффективным случаям
Шизофрения (всего)	8	—	2	3	3	2/6
в том числе:						
Циркулярная	3	—	—	2	1	0/3
Прочие формы	5	—	2	1	2	2/3
Всего	16	—	4	6	6	4/12

Таким образом, больные аффективными психозами оказались более «терапевтически чувствительными» к сочетанному применению уроглюка с психотропными средствами (преимущественно антидепрессантами), чем больные шизофренией, получавшие уроглюк с нейролептиками.

Возвращаясь к таблице 1, следует обратить внимание на то, что сочетание уроглюка с антидепрессантами у половины больных с депрессивными состояниями (у 10 из 18) дало хороший лечебный эффект, причем 9 больных под влиянием лечения вышли из психотического состояния.

Приводим одну из историй болезни (№ 1496) такого типа.

Больной Т., 23 лет, студент. Находился в институте имени В. М. Бехтерева с 21/IX 1966 года по 30/V 1967 года. Диагноз: маниакально-депрессивный психоз, циркулярная форма.

Наследственность — благополучная. Развитие и школьные годы — без особенностей.

По характеру чувствительный, застенчивый, малообщительный, трудолюбивый. Перенес скарлатину, коклюш, аппендэктомию. Оперирован по поводу гипоспадии. Психическое заболевание началось в 1964 году в возрасте 21 года в форме маниакального состояния, которое длилось 1½ месяца. Спустя 2 месяца наступила депрессия длительностью в 5 месяцев, затем мания в течение месяца, непосредственно сменившаяся депрессией. Эта фаза продолжалась 5 месяцев и сменилась маниакальным состоянием, с которым больной поступил в институт. Оно длилось до января 1967 года и непосредственно перешло в депрессивную фазу.

Психическое состояние можно было квалифицировать как выраженный классический меланхолический синдром с психомоторным торможением, витальной тоской, идеями малоценности и бесперспективности. Лечился антидепрессантами (траусабун, мелипрамин), с помощью которых удалось добиться неотчетливых суточных колебаний и некоторого смягчения тоски. Однако общая картина меланхолического синдрома с полной бездеятельностью оставалась неизменной. Больной, кроме того, стал жаловаться на плохой сон: позднее засыпание и раннее пробуждение.

В феврале 1967 года (с 21 по 23) больной не получал мелипрамина (зигзаг), с 25 февраля начал получать по 100 мг мелипрамина 3 раза в день. Никаких изменений к лучшему, несмотря на прием больших доз мелипрамина в течение 3 недель (до этого 1½ месяца получал траусабун), не произошло.

2/III 1967 г. больной начал получать внутривенные капельные вливания уроглюка (60,0 лиофилизированной мочевины в 140 мл 10-процентного раствора глюкозы. Скорость — 45 капель в минуту).

Во время вливания жаловался на головную боль. Артериальное давление не изменилось — 115/60. Спустя 2 часа отметил улучшение настроения. К вечеру артериальное давление 70/50. Последующие два вливания уроглюка дали отчетливое улучшение настроения, ясно обнаружились суточные колебания. В течение недели (до 14/III) вливаний уроглюка не делалось, тем не менее 4 дня больной чувствовал себя лучше — испытывал некоторый прилив сил. Охотно общался с больными. Начиная с 14/III вливания уроглюка возобновлены (скорость — 60 капель в минуту).

Артериальное давление колебалось от 90/60—80/60 до 120/80 после вливания, вечером — 100/70—130/90.

После 3-го вливания (18/III) «почувствовал значительное улучшение настроения и работоспособности». Начиная с 3/IV, дозы мелипрамина уменьшены с 300 мг до 75 мг в сутки. Уроглюк больной продолжал получать ежедневно. Отчетливое улучшение настроения в этот период времени регистрирует через 1½—2 часа после вливания.

Во второй половине марта и начале апреля настроение «почти нормальное, но к вечеру все-таки лучше». Активно работает в часы терапии, общается с больными. Стал жаловаться на свою стеснительность, застенчивость, которые мешают знакомиться с девушками. Поскольку состояние под влиянием уроглюка, сочетаемого с малыми дозами мелипрамина резко улучшилось, решено было с 13 по 29/IV давать уроглюк через день, а дозы мелипрамина увеличить до 100 мг утром, 50 мг днем и 25 мг вечером — все внутримышечно. Оказалось, что ожидаемого резкого сдвига в состоянии больного не произошло. С 6/V уроглюк был отменен. Больной был выписан 30/V с профилактическими поддерживающими дозами хлорацизина по 15 мг 3 раза в день и 12,5 мг тизерцина на ночь. Цифры остаточного азота в крови колебались от 29 до 31 мг%, после отмены уроглюка — 21 мг%. Функциональные пробы печени — без отклонений от нормы.

Таким образом, можно считать, что данная депрессивная фаза длилась не 5 месяцев, как предыдущие, а всего 3½ месяца — с января по апрель. Вторую половину апреля и май мы держали больного для того, чтобы проверить, изменит ли его состояние мелипрамин в больших дозах. Оказалось, что 75 мг мелипрамина вместе с ежедневными вливаниями уроглюка сдвинули депрессивное состояние с «мертвой точки» в середине марта.

В первой половине апреля больной пришел в то состояние, которое ему было свойственно в светлых промежутках. Его экспрессия была всегда ограничена психостеническими особенностями характера. Преобладание в назначениях больших доз мелипрамина, вводимого парентерально, ничего в состоянии больного не изменило.

Важно подчеркнуть, что с момента выписки больной не госпитализировался, закончил ВУЗ и поступил на работу (до

этого пребывания в стационаре он имел в течение 2 лет академический отпуск).

Все это произошло несмотря на то, что чередующиеся фазы не исчезли, но они стали более мягкими и короткими.

Мы придаем значение в происхождении этого благоприятного сдвига в течении злокачественной формы маниакально-депрессивного психоза и первичному лечению уроглюком, и повторным амбулаторным его курсам, и тщательному и своевременному назначению адекватных психотропных средств.

Рассматривая таблицу 1, мы замечаем еще одну любопытную деталь: оказалось, что из 7 больных, которые получали уроглюк с нейролептиками в маниакальных состояниях, двое вышли из психоза, а четверо обнаружили значительное улучшение состояния. В свете этих данных становятся понятными и результаты применения уроглюка с психотропными средствами больным с циркулярными формами аффективных психозов. Из 15 этих больных лечение у 10-ти было успешным, причем 7 — вышли из психоза. При оценке эффективности уроглюка в таких случаях следует иметь в виду чрезвычайную терапевтическую резистентность и двойных, и особенно продолженных форм.

Для иллюстрации приведем историю болезни одного из наших первых больных, леченных уроглюком; представляет он и клинический интерес.

Больной К., 49 лет. История болезни № 2090. Д и а г н о з: маниакально-депрессивный психоз. Поступил 24/XI—1964 г., выписался 1/VII—1965 г. Сестра больного болела психически. В раннем и последующем развитии — никаких особенностей. По специальности инженер. Женат, имеет взрослого сына. Перенес в детстве корь и сыпной тиф, в возрасте 45 лет — пневмонию и вскоре — грипп. В последние годы бывают подъемы артериального давления до 150/110 без субъективных ощущений.

Психическое заболевание началось с 46 лет. С тех пор 4—5 дней бывает угнетенным, испытывает тоску, тревогу, чувство вины, ничем не может заняться, плохо спит и ест. Вслед за этим без светлого промежутка «толчком» развивается 2—3-дневное состояние приподнятости, легкости; иногда бывает гневлив, считает себя сильным и способным. Безрезультатно лечился амбулаторно и стационарно. В 1962 году переведен на инвалидность 2 группы. При поступлении в институт сохраняется вышеописанный ритм переходов из одного состояния в другое. В картине депрессивного состояния, помимо тоскливости, вялости, идей малоценности, иногда выступают «страх перед людьми», а также явления аутопсихической деперсонализации и утраты чувства сна. В гипоманиакальных состояниях — ускоренное течение представлений, идеи переоценки при упорядоченном поведении.

Со стороны внутренних органов отмечено незначительное расширение сердца влево и редкие колебания артериального давления от 190/80 до 150/110.

Очевидно под влиянием лечения прежний ритм приступов нарушился: В течение двух месяцев, предшествовавших

вливаниям уроглюка, чередование состояний выглядело следующим образом (оценка тяжести психотического состояния дана плюсами: слабая степень +, средняя ++, сильная — +++).

Месяц	Светлый промежуток	Депрессия	Мания	Назначения
Март 1965 г.		3—9 ++		Люминал 0,02×2; 0,05 на ночь
		10—12 +++		Аминазин 0,05 на ночь
	17—18	13—16		
Апрель			19—31	Стелазин 5 мг×3
Май	1—17	18—30 } 1—20 } +++		Уроглюк 7 вливаний
			21—23 +++	*)
Июнь		24—31 } 1—12 } ++		Мелипрамин 75 мг×3
				*) сухой плеврит

В период предшествовавший применению уроглюка больной был депрессивен, тоскливо-тревожен, испытывал «пустоту в голове», плохо воспринимал окружающее. Во время введения уроглюка с 12 до 18 мая все эти переживания начали блекнуть, тревога вовсе исчезла. Однако в дальнейшем вся картина была смазана начавшимся лихорадочным заболеванием (сухой плеврит). После его окончания больному был назначен мелипрамин и поэтому судить о последующем влиянии уроглюка оказалось невозможным. Вместе с тем 1/VII 1965 года больной выписался в светлом промежутке, который продолжался до августа. В августе, несмотря на прием пропазина и мелипрамина, возобновился старый ритм колебаний: 4 дня депрессия, 1½—2 дня гипоманиакальное состояние (длительные приступы исчезли в сентябре).

В сентябре 1965 года больной поступил под амбулаторное наблюдение. Его аффективные приступы распределялись во времени следующим образом.

Месяцы	Светлый промежуток	Депрессия	Мания	Назначения
Сентябрь 1965 г.		18—21 ++		Пропазин 25 мг 1×3
			22—23 +	
		24—29 +++		Мелипрамин 50 мг утром и днем
Октябрь	30 } 1—2 }			Тизерцин 25 мг на ночь
		3—7 ++		
			8—11 +++	
	12—13			Тизерцин 50 мг на ночь и по 12,5 мг утром и днем
		14—18 ++		
			19—22 ++	
		23—27 ++		
Ноябрь	1—2		28—31 +++	с 27/X ежедневные (10) вливания уроглюка и 5 вливаний через день
		3—9 +		
	10—11		12—14 +	
	15—18			
		19—24 +		
			25—27 +	
Декабрь	28—30 1—2			
		3—8 ±		
	11—22		9—10 ± 23—24 ±	9/XII Тизерцин утром и днем отменен
Январь 1966 г.	25—31 1—12			

Непосредственная реакция на вливания уроглюка выражалась в легкой сонливости во время процедуры и после нее, когда больной отдыхал на кушетке в течение двух часов. Артериальное давление колебалось в пределах от 110/90 до 140/100 и через 30—60 минут возвращалось к исходной величине. Иногда больной жаловался на боль в затылке.

Не трудно заметить, что, начиная с ноября, выраженность и депрессивных, и маниакальных состояний ослабевает и все чаще в течение болезни вкрапливаются светлые промежутки. В декабре депрессии выражаются в легкой вялости, утренней тоскливости, преходящим чувством вины, при отсутствии тревоги, а гипоманиакальные состояния отличаются от светлого промежутка несколько повышенной говорливостью, легкой раздражительностью, сокращенной длительностью ночного сна.

В последующем эти колебания все более и более сглаживаются. В 1966 году больной переходит на 3 группу инвалидности и снова начинает работать в качестве инженера. Эту же работу продолжает до настоящего времени (1969 г.).

Таким образом, применение уроглюка вместе с набором психотропных средств нарушило стереотипные колебания состояния, которые сохранялись в течение более трех лет, и больной восстановил свою трудоспособность. Важно подчеркнуть, что под влиянием уроглюка прежде всего и наиболее заметно изменилось течение болезни, а все ее проявления хоть и сглаживались, но все же в целом весь набор симптомов сохранялся хотя и в редуцированном виде. Этим регресс психоза, наступающий под влиянием уроглюка, в известной мере отличается от того, как парциально исчезают его симптомы под воздействием психотропных средств. У этих больных, например, действующие избирательно антидепрессанты прежде всего устраняют психомоторное торможение, затем тоску и лишь в последнюю очередь — идеи малоценности.

Таблица 3

	Количество больных	Выход из психоза	Значи- тельное улучше- ние	Незначи- тельное улучше- ние	Без эффекта	Отношение эффективных к неэффек- тивным случаям
Анергические депрессии	6	5	1			6/0
Депрессии с навязчивостями и деперсонализацией	3			2	1	0/3
Депрессии с меланхолическим синдромом	2		1	1		1/1
Всего	11	5	2	3	1	7/4

Указанные особенности регресса психоза, вызываемого уроглюком, его недифференцированное влияние на больных и в маниакальных, и в депрессивных, а также в смешанных

состояниях, его воздействие на течение циркулярных форм свидетельствует в пользу того, что этот препарат способствует нормализации каких-то общебиологических неспецифических звеньев патогенеза психического заболевания (ускорение кровотока, повышение окислительных процессов в мозгу, может быть, активация эндокринных желез, изменение проницаемости барьера и т. п.). Все это дало нам основание предпринять попытку применить в лечебных целях чистый уроглюк.

В таблице 3 представлены результаты лечения 11 больных. Оказалось, что депрессии действительно поддаются лечению уроглюком. При этом наилучшие результаты дало применение уроглюка больным с анергически-депрессивными состояниями, наблюдающимися в рамках маниакально-депрессивного психоза. Из 6 таких больных 5 обнаружили полный выход из психоза, причем 4 больных лечились амбулаторно, а 3, не оставляя работы.

Приводим одну из типичных историй болезни.

Больной «Г», 19 лет. Студент. Находился на лечении с 26/XII—1969 г. по 4/II — 1970 г.

Диагноз: маниакально-депрессивный психоз. Депрессивная фаза. Дядя больного окончил жизнь самоубийством. Раннее развитие и школьные годы — без особенностей. По характеру флегматичен, замкнут. Перенес в 5 лет скарлатину, в 19 лет — сотрясение мозга.

Первое депрессивное состояние наблюдалось в 18 лет продолжительностью около месяца. В 19 лет, весной, вторая депрессия, также длившаяся месяц. Испытывал оба раза вялость, безразличие, неохоту к труду.

В октябре 1969 года снова началось депрессивное состояние, которое протекало тяжелее: испытывал вялость, тоску, не мог заставить себя что-нибудь делать, особенно по утрам. При поступлении был заторможен, мимика скорбно-напряженная, настроение сниженное. Испытывал чувство вины, упрекал себя за то, что «не смог себя взять в руки».

Со стороны внутренних органов — без отклонения от нормы.

С 30/XII был назначен прием раствора мочевины в глюкозе внутрь (пропись: мочевина — 180,0, глюкоза 10-процентная — 220,0) три раза в день: 150 мл утром и по 100 мл днем и вечером. Никаких других лекарств больной не получал. На следующий день было отмечено, что больной стал подвижнее. Мать нашла, что ему стало лучше.

4/I 1970 г. торможение почти вовсе исчезло, утренняя подавленность хоть и имеется, но менее тяжелая, чем раньше. Считает, что мог бы заниматься. Начиная с 6/I активность снова снизилась, мимика стала менее подвижной и более унылой. Больше лежит в постели. 9/I в связи с ухудшением состояния дозы мочевины увеличены: утром — 200 мл, днем 150 мл и вечером 100 мл.

12/I настроение улучшилось, меньше лежит в постели. Стал активно общаться с больными. Но вместе с тем пожаловался на ухудшение сна — трудно засыпает. Отмечено также кратковременное усиление раздражительности. Больному на два дня был назначен на ночь элениум на 10 мг. Засыпание улучшилось. Поскольку ухудшение засыпания и обострение раздражительности было связано с возбуждающим действием больших доз мочевины, они с 15/I были уменьшены до 150 мл утром и по 100 мл днем и вечером. 19/I, несмотря на снижение доз мочевины, зарегистрировано несколько повышенное настроение, повышенный интерес к развлечениям, к больным женщинам, ухудшение засыпания. В связи с этим начато

снижение доз мочевины: 19/I — 10, 50, 50 мл, с 24/I — 100,0 — 50 мл; 27/I — 50, 0, 50; 28/I прием мочевины прекращен.

Настроение, начиная с 28/I, стало спокойным и ровным, но засыпание стало более ранним только с 3/II. С полной критикой относится к перенесенному заболеванию.

Остаточный азот в крови 16/I — 42 мг%, 21/I — 39 мг%, а 2/II — 30 мг%. Клинические анализы крови и мочи — без отклонений от нормы на протяжении лечения.

Обобщая, можно отметить отчетливый и быстро наступивший лечебный эффект мочевины.

Характер изменений симптоматики дает основания для того, чтобы дифференцировать этот эффект от спонтанного выхода из фазы. Быстрое, преимущественно моторно активизирующее действие в первые дни, затем ухудшение состояния, которое было купировано повышением доз, появление раздражительности и ухудшение сна вместе с нарастанием активности и общительности в дальнейшем — все это является, с нашей точки зрения, убедительным подтверждением лечебного активирующего и тимолептического эффекта мочевины.

Недавно (в 1968 г.) было получено косвенное подтверждение возможности использования мочевины в клинике аффективных психозов. В коротком сообщении Гроф и Томан [16] информировали о том, что они назначали мочевины от 300 до 1200 мг внутрь 21 больному. Терапевтического эффекта они добились у 7 больных, 14 больным мочевина давалась с профилактической целью в интермиссиях. Авторы говорят лишь о благоприятном впечатлении в отношении и лечебного, и профилактического эффекта мочевины. Они предположительно связывают эффекты мочевины с ингибированием МАО, которое как будто осуществляется малыми дозами мочевины.

Число больных, леченных одним уроглюком, слишком мало для того, чтобы можно было делать обоснованные выводы о дифференцированных показаниях. Но несомненно, что уроглюк является эффективным средством, которое можно с успехом применять при анергических депрессиях, во всяком случае. Терапевтическая чувствительность других форм и этапов депрессий будет выясняться по мере накопления материала.

В связи с изложенным надо отметить, что включение в терапевтической арсенал такого «антидепрессанта», как уроглюк, является оправданным даже в том случае, если его лечебная активность ограничится лишь анергическими и астенодепрессивными формами.

В случае неудачи лечения ингибиторами МАО (а это бывает нередко) приходится прерывать лечение прежде, чем перейти к применению трициклических антидепрессантов во избежание реакций несовместимости. Сочетая мочевины с различными антидепрессантами, мы ни разу не получили ничего

похожего н
жение о то
нуждается
этого предп
вает успоко
больных, ч
тиков.
Нельзя
как своеоб
средств.

1. Fremont
1927, 18.
2. Javid
(Nov. 11)
3. Бакай
4. Данск
5. Данск
стр. 49.
6. Golub
7. Meyr
Med. El
8. La La
р. 406
9. Егоро
дель 3
стр. 1—7
10. Угрю
рова
ва Е.
11. Федо
12. Хвил
колог
13. Пром
гии, 19
14. Спер
стр. 27
15. Данс
рефер
16. Gilb
р. 390
17. Gro
psych

похожего на реакцию несовместимости. Очевидно, предположение о том, что мочевины сама тормозит моноаминоксидазу нуждается еще в подтверждении. Не свидетельствует в пользу этого предположения и то обстоятельство, что мочевины вызывает успокоение не только депрессивных, но и маниакальных больных, что она усиливает снотворное действие нейролептиков.

Нельзя также не отметить эффективности мочевины как своеобразного активатора действия нейропсихотропных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fremont-Smith P. a. Forbes H. S. — Arch. Neurol. a. Psychiat. 1927, 18, (Oct.), p. 550
2. Javid M., Settlage P., Madison Ph. — J. A. M. A. 1956, 160, (Nov. 11), p. 943
3. Бакай Л. и Д. Ли — Отек мозга. М. 1969, стр. 182
4. Данскер В. Л. — Вестник хирургии, 1964, 5, стр. 33
5. Данскер В. Л., Наточин Ю. В. — Бюл эксп. биологии, 1965, № 7, стр. 49.
6. Goluboff B., Shenkin H., Haff H. — Neurology, 1964, 14, p. 891
7. Meyer J. S., Lavy S., Ishikawa S. a. Symon L. — Am. Journ. Med. Electronics., 1964, 3, p. 169 (Цитир. по Бакай и Ли)
8. La Laude H. a. Gardner W. J. — J. A. M. A., 1948, 138, (Oct. 9) p. 406
9. Егоров Б. Г., Корнянский Г. П., Салалыкин В. И., Кандель Э. И., Федоров С. Н. — Вопросы нейрохирургии, 1963 г., № 1, стр. 1—7
10. Угрюмов В. М., Данскер В. Л., Богомоллова Л. Г., Федорова З. Д., Ластовский Р. П., Михайлов Г. И., Морева Е. В. — Вопросы нейрохирургии, 1963 г., № 1, стр. 7—10
11. Федонюк П. М. — Вестник хирургии 1964, 5, стр. 37
12. Хвиливицкий Т. Я. — В сб. Труды конференции по психофармакологии в г. Кемерово. 1969.
13. Промыслов М. Ш. и Липовский С. Л. — Вопросы нейрохирургии, 1965, 3, стр. 34
14. Сперанский А. Д. — Нервная система в патологии, М. — Л., 1930, стр. 272
15. Данскер В. Л. — Дегитратационная терапия в нейрохирургии (автореферат докторской диссертации) Л., 1968
16. Gilboe D., Javid M., Frechette P. — Surg. Forum., 1960, 9, p. 390 (Цитир. по Бакай и Ли)
17. Grof P., Toman M. — Prophylactic value of urea in recurrent affective psychoses. Activitas Neurosa Superior (Praha) 1968, 10, 3, p. 294

ОПЫТ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АТРОПИНОШОКОВОЙ ТЕРАПИИ

(Предварительное сообщение)

Е. Ф. Бажин и Э. Г. Рафалович

Отделение психофармакологического исследования и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Х в и л и в и ц к и й) Ленинградского психоневрологического научно-исследовательского института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. К а б а н о в). Психоневрологическая больница № 2 Ленгорздравотдела (гл. врач — Б. Е. М и р о н о в)

Первые сообщения о лечебном применении высоких доз атропина относятся к 1950 году, они принадлежат американскому психиатру Форреру [1], которым затем был опубликован ряд работ по данной теме. В 1956 году состоялся симпозиум (США), на котором были подведены первые итоги применения нового вида лечения [2]. В последующем, однако, интерес к атропиношочковой терапии значительно снизился (это обстоятельство обычно связывается со стремительным развитием психофармакологии) и в течение ряда лет (1956—1969) появляются лишь отдельные, разрозненные сообщения, посвященные дальнейшей разработке и оценке этого вида лечения душевных заболеваний [3—8].

В немногочисленной литературе, посвященной применению атропиновых шоков, прежде всего весьма недостаточно разработаны показания для этого вида терапии. Авторы, как правило, подвергали лечению крайне разнородные группы больных и о терапевтическом эффекте сообщали суммарно. Если, например, известно, что ЭСТ достаточно эффективна при депрессивных состояниях и не оказывает столь выраженного лечебного действия при маниакальных, — а инсулинотерапия наиболее показана в дебютах кататонической и параноидной форм шизофрении и сравнительно малодейственна при гебефренической форме, то для атропиношочковой терапии подоб-

ные примерные границы ее применения фактически не установлены.

Вместе с тем все авторы, изучавшие лечебное применение высоких доз атропина, отметили в ряде случаев хороший лечебный эффект [1—8]. Все это, как нам кажется, является достаточным основанием для дальнейшего дифференцированного изучения атропиношоковой терапии, тем более, что существуют определенные категории больных, лечение которых современными психотропными средствами оказывается малоуспешным так же, как и другими видами шоковой терапии (инсулин, ЭСТ).

Методика лечения состоит в введении высоких доз атропина, вызывающих наступление коматозного состояния, которое затем купируется эзеринном.

Противопоказаниями к лечению атропиновыми шоками является глаукома, заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, туберкулез в стадии распада, воспалительные заболевания носа и ушей, а также лихорадка различного генеза.

Перед началом лечения больной проходит всестороннее обследование (терапевт, окулист, рентгеноскопия органов грудной клетки), с тем, чтобы выявить возможные противопоказания. Кроме того, проводится специальная проба на чувствительность к атропину: обычно вводится внутримышечно 0,25—0,5 мг сульфата атропина (в виде обычного 0,1-процентного ампулированного раствора) и отмечается выраженность реакции. Повышенная чувствительность (сильная сухость во рту, тахикардия, чувство опьянения) учитывается при назначении шоковой дозы атропина, которая у таких пациентов должна быть минимальной.

Шоковая доза атропина по данным различных авторов широко варьирует. Так, американские авторы [2] применяли обычно 35—45 мг препарата, Биликевич с сотр. [3] 60—100 мг, Р. М. Войтенко с соавторами [4] — 40—60 мг. Душек и Доуцек [5] — 50—80 мг, Брихцин и Филипова [6] — 60—180 мг, Л. Я. Славутская и Г. М. Довгаль [7] — 50—100 мг.

Следует отметить, что низкие дозы атропина (до 60 мг, а в особенности до 40 мг) после введения довольно часто вызывают картину атропинового делирия, протекающего с глубоким помрачением сознания и резким психомоторным возбуждением. Это состояние предшествует наступлению комы. Кроме того, атропиновая кома, вызванная небольшим количеством препарата, относительно неглубока и при ней, по нашим наблюдениям, чаще всего встречаются нежелательные побочные эффекты.

Мы применяли обычно начальную дозу не менее 75 мг (3 мл 2,5% раствора, который вводился внутримышечно).

Такая доза способствует быстрому наступлению коматозного состояния без предшествующих делириозных расстройств и возбуждения.

Введению шоковой дозы атропина обычно предшествовала специальная непосредственная подготовка больного: за 30 минут до инъекции атропина больному внутримышечно вводилось 50 мг аминазина для профилактики возможных вегетативных расстройств, кроме того, в конъюнктивальные мешки закладывалась 0,25—0,5-процентная эзериновая мазь с тем, чтобы снизить действие атропина на глаз.

После введения шоковой дозы атропина больной примерно через 15—30 минут погружается в коматозное состояние. Этому обычно предшествует состояние оглушения с явлениями дизартрии, может также наблюдаться кратковременное возбуждение. Достаточно глубокое коматозное состояние протекает обычно без возбуждения: больной спокойно лежит, кожные покровы обычно бледной или нормальной окраски, мышечный тонус понижен, отмечаются патологические рефлекс (симптом Бабинского и др.), сохраняются корнеальные рефлекс и реакция на болевое раздражение. Артериальное давление колеблется в пределах 20—30 мм рт. ст., отмечается тахикардия до 110—120 ударов в минуту, температура тела может повышаться в пределах 0,5—1,0° С.

Недостаточно высокая доза атропина вызывает неглубокую кому. В этом состоянии больные реагируют на оклик (моргают, жмурятся, пытаются открыть глаза и т. п.). Отмечаются судорожные подергивания конечностей. Кожные покровы обычно розового или красного цвета. Часто наступает спонтанный выход.

Кома обычно продолжается 3—4 часа. Купирование осуществляется с помощью эзерина, необходимое количество которого и способ введения, по данным различных авторов, широко варьирует. Мы вводили обычно 30 мг препарата (в виде 0,5-процентного раствора) в трех инъекциях (по 10 мг препарата в каждой), т. е. по 2 мл 0,5-процентного раствора. Инъекции делались с интервалом в 20—25 минут. Обычно после первой инъекции больные начинали реагировать на прикосновение, оклик, после второй открывали глаза, отвечали на вопросы, но еще оставались сонливыми, вялыми и обездвиженными. После третьей инъекции происходило окончательное пробуждение.

К осложнениям при применении высоких доз атропина прежде всего относится повторное наступление эффекта введения препарата: в день проведения комы обычно в вечернее время у некоторых больных развивалось кратковременное делириозное состояние, иногда эти расстройства останавливались на одной из первых стадий атропиновой интоксикации —

оматозного
стройств и
ществовала
о: за 30 ми-
чно вводи-
ных вегета-
ные мешки
азь с тем,
й примерно
ояние. Это-
явлениями
енное воз-
ние проте-
ежит, кож-
аски, мы-
рефлексы
ьные реф-
льное дав-
ечается та-
а тела мо-
неглубо-
на оклик
п.). Отме-
жные по-
наступает
вание осу-
чество ко-
торов, ши-
га (в виде
мг препа-
ора. Инъ-
чно после
прикосно-
али на во-
ездвижен-
чательное
атропина
екта вве-
з вечернее
енное де-
анавлива-
икации —

оглушении. Все эти явления быстро купировались введением 10 мг эзерина.

Следует отметить, что при неглубокой коме встречаются такие осложнения, как повышение температуры до 39—41 градуса, а также резкое повышение или, наоборот, падение артериального давления. При появлении таких расстройств коме необходимо купировать, а в следующий раз назначать более высокую дозу атропина.

Частым осложнением атропиношоковой терапии является потеря в весе: за курс терапии больные обычно теряют 5—10 кг. Очевидно, что это связано с имеющей место потерей аппетита.

Спорным является вопрос о количестве атропиновых ком, которые необходимо провести для того, чтобы обнаружить наличие или отсутствие лечебного эффекта. Авторами приводятся различные цифры: 20—40 ком [4], затем 7—10 [5] и, наконец, 3—5 ком [7]. Мы обычно проводим 20—25 ком.

Об эффективности терапии также не существует единого мнения: приводятся данные о 64% заметных улучшений [3], в то же время другие авторы оценивают результаты терапии значительно более сдержанно — 13—14% улучшений [1, 2], сообщается также и лишь о единичных улучшениях [7, 8].

Возможно, что, как это указывалось выше, такие разноречивые данные связаны с тем, что лечению подвергались самые разнообразные группы больных: обсессивные синдромы различной этиологии, депрессивные состояния, протекающие в рамках маниакально-депрессивного психоза и неврозов, астенические, ипохондрические, апатические, гебефренические и галлюцинаторно-параноидные синдромы при шизофрении. Однако, большинство авторов указывает на особенно благоприятный эффект при лечении высокими дозами атропина обсессивных и галлюцинаторных синдромов различной этиологии [3—8].

Предпринимая настоящее исследование, мы решили сосредоточить свое внимание именно на лечении этих состояний. Такое намерение диктовалось не только опытом предыдущих исследователей, в существенной мере оно вытекало также и из некоторых наших клинико-экспериментальных исследований.

Так, при изучении состояния слухового восприятия при слуховых галлюцинациях была обнаружена своеобразная картина изменения слуховых порогов, отражающая состояние субкортикальных и кортикальных уровней деятельности слухового анализатора у галлюцинантов. Эта картина оказалась сходной как для галлюцинаций, наблюдавшихся при некоторых психических заболеваниях (шизофрения, острый и хронический алкогольный галлюциноз), так и для обманов восприятия,

возникавших у здоровых добровольцев при интоксикации атропиноподобным препаратом — амизилом (бенактизином [9].

Эти данные позволили нам высказать предположение о том, что конечные нейрофизиологические механизмы галлюцинирования обладают принципиальным сходством и непосредственно не зависят от этиологической причины, вызывающей появление обманов восприятия.

В дальнейшем, вызывая у галлюцинирующих больных шизофренией в лечебных целях медикаментозный психоз, мы наблюдали как под влиянием интоксикации амизилом слуховые псевдогаллюцинации переходили в истинные слуховые галлюцинации,

Все эти данные, очевидно, смогут быть истолкованы как указание на то, что атропин и атропиноподобные препараты возможно непосредственно влияют на те мозговые структуры, которые принимают участие в формировании галлюцинаторного образа.

К этому необходимо добавить, что навязчивости при шизофрении имеют некоторые характерные особенности, которые сближают их с психическими автоматизмами [10]. Последние, как известно, имеют непосредственное отношение к галлюцинаторным феноменам.

Учитывая все эти данные, можно предполагать, что атропиношоковая терапия в лечении галлюцинаторных и обсессивных состояний может быть особенно эффективной, т. к. она в известной степени является патогенетически обоснованной.

Лечению высокими дозами атропина были подвергнуты 15 больных шизофренией. У трех из них наблюдался обсессивно-фобический синдром, у двенадцати остальных — галлюцинаторно-параноидный. Следует подчеркнуть значительную общую продолжительность заболевания, в среднем у наших больных она составляла 7—8 лет. Все больные как в прошлом, так и в настоящем обнаруживали значительную резистентность к терапии: большинство из них (12 человек) получили в свое время полный курс инсулинотерапии, все пятнадцать больных постоянно лечились нейролептиками. Однако применявшаяся терапия была недостаточно эффективной, и в состоянии больных не наступало ни в прошлом, ни в настоящем сколько-нибудь заметного улучшения как по глубине, так и по продолжительности.

Все больные получили курс лечения атропиновыми комами (по 20—25 ком), которые вызывались у них через день. В последующем после окончания коматозной терапии больные получали лечение нейролептиками: галлюцинировавшие больные лечились главным образом галоперидолом, а больные с обсессивно-фобической симптоматикой получали седуксен, элениум, тизерцин и триптизол.

У трех больных с обсессивно-фобической симптоматикой в результате лечения значительно уменьшилась острота болезненных переживаний. Лечебный эффект прежде всего сказывался в снижении чувства напряжения, которое так характерно для навязчивостей. Следует подчеркнуть, что сама фабула обсессий не исчезала, но в связи с уменьшением напряжения у больных появлялась возможность противостоять и успешно бороться с навязчивостями. В последующем, когда полностью исчезало напряжение, блекло и обесценивалось содержание навязчивостей.

Эффект и некоторые характерные особенности терапии атропиновыми комами обсессивно-фобической симптоматики иллюстрирует выписка из истории болезни больного Х.

Больной Х. А. Д. 1951 года рождения. С детства отличался робостью, застенчивостью, пугливостью, впечатлительностью. В детские годы часто говорил о различных страхах: боялся высоты, мертвецов, испытывал опасение заболеть и умереть. Отличался хорошими способностями, отлично учился в школе.

Психически болен с 1965 года (с 15 лет). Возникли опасения, что может заболеть раком, сифилисом, каким-либо инфекционным заболеванием (чумой, холерой). Эти опасения особенно усиливались, когда прикасался к чему-либо грязному, бывал на улице, случайно задевал прохожих в транспорте, видел плевки, рвотные массы и т. п. Предпринимал защитные действия — мыл до крови руки, постоянно сплевывал, так как считал, что возбудители инфекционного заболевания могут попасть в рот вместе с пылью, перетряхивал одежду, обмывал ее. Мог целыми днями заниматься этим, при невозможности выполнить защитные действия или при противодействии окружающих испытывал чрезвычайно сильное напряжение, раздражался, становился грубым, агрессивным. Из опасений заразиться перестал выходить из дома, сидел закрывшись у себя в комнате, никого к себе не подпускал. Стал грубым, раздражительным, жестоко избивал младших сестер. В состоянии раздражения напал на мать и ранил ее ножом.

В таком состоянии был впервые госпитализирован (1965 год) с диагнозом — шизофрени. Получил полный курс инсулинотерапии (25 коматозных состояний), а затем лечился трифтазином (среднесуточная доза 25 мг). Состояние больного существенно не изменилось: по-прежнему испытывал страх перед возможным заражением, осуществлял защитные действия, ничем другим заниматься не мог.

После этого снова дважды лечился в больницах (1966, 1968 гг.). Отмечались кратковременные (не более двух месяцев) улучшения после лечения тизерцином и элениумом. Однако болезненные расстройства полностью никогда не исчезали, а только варьировали в своей интенсивности. В течение двух последних лет болезненная симптоматика становилась все более и более торпидной, больной значительно изменился по характеру — стал грубым, эгоистичным.

Был помещен в институт им. В. М. Бехтерева (1968 год). Получал лечение мажептилом (среднесуточная доза 21 мг) и элениумом (среднесуточная доза 80 мг). В процессе лечения не было отмечено каких-либо сдвигов: по-прежнему испытывал страх заражения и совершал защитные действия.

Больному был проведен курс атропиношоковой терапии (25 ком). В процессе лечения вначале исчезло чувство напряжения, которое возникало всякий раз при мысли о заражении и побуждало больного к немедленным защитным действиям. Считал, что может заразиться, но легко

справлялся с ранее совершенно непреодолимым желанием немедленно мыться, сплевывать и т. п. Затем поблекли также и мысли о возможности обязательного заражения.

При выписке: критичен к своим прежним переживаниям, понимает их беспочвенный и болезненный характер. Отмечает, что хотя иногда периодически и возникают мысли о возможности заразиться, особенно когда бывает среди большого количества людей, но легко справляется с этими опасениями путем переубеждения, не появляется напряжения и стремления к защитным действиям.

У больных с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой лечебный эффект заключался в исчезновении или существенном уменьшении обманов восприятия. В процессе терапии атропиновыми комами полная редукция слуховых галлюцинаций наблюдалась у 6 больных, у остальных (тоже 6) они существенно ослабели в своей интенсивности и, главное, изменилось состояние больных: исчезла прежняя злобность, напряжение, агрессивность.

Среди тех шести больных, у которых было отмечено полное исчезновение слуховых галлюцинаций, нужно особо выделить четыре наблюдения, где редукция слуховых обманов произошла непосредственно в процессе терапии атропиновыми комами. У остальных двух больных галлюцинации полностью исчезли в результате последующей терапии нейролептиками. Можно, следовательно, предполагать что имеется двойное терапевтическое действие атропиновых ком. Одно из них безусловно связано с непосредственным лечебным действием высоких доз атропина: у всех 12-ти больных в процессе терапии произошли те или иные сдвиги в психопатологической (в том числе галлюцинаторной) симптоматике. Другой лечебный аспект состоит, очевидно, в том, что после курса атропино-шоковой терапии галлюцинаторные расстройства, уже сдавшие в известной мере свои прежние позиции, становятся более чувствительными к нейролептикам, тогда как прежде они отличались необычайной устойчивостью к лечению психотропными средствами.

Приводим выписку из истории болезни больного Б., страдавшего параноидной формой шизофрении и получившего курс атропиновых шоков.

Больной Б. О. В. 1939 года рождения. Психически болен с 1961 года, заболевание дебютировало галлюцинаторно-параноидным синдромом: испытывал страх, тревогу, считал, что за ним следят, не ел, не спал, скрывался, постоянно слышал «голоса» угрожающего содержания, было ощущение, что находится под гипнозом. После лечения (получил курс инсулинотерапии — 25 шоков) выписался без активной психопатологической симптоматики. Но через 4 месяца вновь возникли прежние расстройства и с этого времени практически они полностью никогда не исчезали: постоянно слышал мужские голоса, которые отдавали приказы «бить стекла», «выбрасываться из окна», «резать вены» и т. п., считал, что находится под воздействием шайки бандитов. Многократно и подолгу лечился в психиатрических больницах, получал лечение трифтазином, мажептилом, галопери-

долем, а также курс ЭСТ. Отмечались лишь кратковременные периоды ослабления галлюцинаторной симптоматики. В состоянии выраженного галлюцинирования был напряжен, малодоступен контакту, под влиянием «голосов» совершил несколько суицидных попыток, нанес себе увечье, отказывался от пищи.

В октябре—ноябре 1969 года больному был проведен курс атропино-шоковой терапии (получил 20 атропиновых ком). Почти с самого начала лечения исчезли галлюцинации и больной стал спокойным, ровным.

При выписке: спокоен, доступен контакту, держится ровно. Соглашается с тем, что был болен, однако, критика к болезненному состоянию и к галлюцинациям формальная. Обнаруживает эмоциональную холодность, снижение побуждений, отсутствие интересов, желаний и стремлений. Выписан с поддерживающей терапией — 9 мг галоперидола в сутки.

Таким образом у больного Б. в результате лечения атропиновыми комами полностью исчезли слуховые галлюцинации. Однако после исчезновения продуктивной психопатологической симптоматики ярко выявились негативные, дефицитарные расстройства в эмоционально-волевой сфере.

Полученные данные являются предварительными и нуждаются в дальнейшей разработке. Существенным является то, что с помощью атропиновых ком оказалось возможным в той или иной степени влиять на такие торпидные и относительно малокурабельные психопатологические синдромы как обсессивно-фобический и галлюцинаторный. В дальнейшем, очевидно, необходимым является уточнение и выяснение таких вопросов, как стойкость ремиссий, вызванных атропиновыми комами, и сочетание последних с лечением нейролептиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forrer G. R. — J. Michigan Med. Soc. 1950, v. 49, p. 184
2. Symposium — J. Nerv. Ment. Dis. 1954, v. 120 p. 40
3. Bilikiewicz T. u. a. — Psychiat. Neurol. med. Psychol. 1963, Bd 15, s. 449
4. Войтенко Р. М. и др. — В кн. Проблемы психиатрии. Л., 1967, с. 400
5. Dusek K., Doucek J. — Čsl. Psychiatr. 1967, v. 63, p. 52
6. Brichsin S., Filipova A. — Ibid, p. 248
7. Славутская Л. Я., Довгаль Г. М. — Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1969, в. 4, с. 599
8. Романенко А. А., Дарюшина Л. Н. — Там же, с. 603
9. Бажин Е. Ф. — «Клинико-аудиометрическое исследование слуховых галлюцинаций при некоторых психических заболеваниях». Автореферат канд. дисс. М. 1967
10. Озерецковский Д. С. — Навязчивые состояния М. 1950

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЭНЦЕФАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ, ЭЛЕНИУМА И ДУКСЕНА В ЛЕЧЕНИИ ДИЭНЦЕФАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

(по материалам невро-психиатрического диспансера
г. Тамбова)

С. П. Воробьев, С. А. Громов, Р. Ф. Дамова

Клиника эпилепсии (руководитель — проф. С. П. Воробьев) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. Кабанов) и Тамбовская психиатрическая больница (гл. врач — заслуженный врач РСФСР А. М. Писарницкая)

Лечение диэнцефальной эпилепсии до настоящего времени продолжает оставаться одним из трудных разделов неврологии.

Большие исследования, проведенные в последние годы в направлении изучения этиологии, клиники, патогенеза и биохимии диэнцефальной патологии позволили наметить некоторые пути в терапии этого заболевания [1—7].

Однако эффективность лечения непосредственно диэнцефальных припадков все еще остается невысокой.

Клиника эпилепсии Ленинградского института им. В. М. Бехтерева на протяжении последних 25 лет усиленно занималась изысканием новых эффективных методов лечения эпилепсии [8]. Последние годы особенное внимание уделялось разработке приемов лечения различных форм эпилепсии, в том числе и ее диэнцефальной формы.

В результате этой работы были составлены диэнцефальные смеси, включающие в себя адрено- и холинолитики, антигистаминные и тонизирующие препараты, а также средства, воздействующие на обмен в нервной клетке [9]. Приводим состав этих смесей: 1-я пропись — димедрол 0,015—0,025, дифацил 0,1—0,2, аминазин 0,025—0,05, глютаминовая кислота 0,5—1,0, кофеин чистый 0,015—0,02, глюкоза 0,03; 2-я пропись — дипразин 0,025—0,05, апрофен 0,015—0,25, про-

пазин 0,025—0,05, глютаминовый кальций — 0,5—1,0, кофеин натриобензойный 0,015—0,02, глюкоза 0,3. Даются смеси от 1 до 3 раз в день в течение 4—6 месяцев каждая.

В дальнейшем, однако, выяснилось, что ряд симптомов, возникающих при раздражении симпатикуса не снимается смесью. Дополнительные исследования показали, что это обусловлено недостаточным адренолитическим эффектом у препаратов этой группы, вследствие чего более эффективные холинолитики выступали как бы в роли симпатомиметиков и усиливали симптомы раздражения симпатикуса. Учитывая это, было предложено в таких случаях исключать из смесей дифацил и апрофен. Достаточно эффективными при лечении диэнцефальной эпилепсии оказались препараты из группы малых транквилизаторов (элениум, седуксен), которые обладают некоторым адреноблокирующим и антигистаминным действием (С. А. Громов, Н. Т. Старых — неопубликованные данные). Эти препараты либо даются самостоятельно, либо дополнительно к смесям.

Одновременно с указанными выше средствами клиника эпилепсии рекомендует проводить противовоспалительную, рассасывающую дегидратационную и витаминотерапию, т. е. весь комплекс мероприятий, непосредственно воздействующий на причину возникновения диэнцефальной эпилепсии.

Тесный контакт отдела эпилепсии с рядом лечебных учреждений позволили проверить предложенный метод лечения на практике в условиях невро-психиатрического диспансера г. Тамбова (Р. Ф. Дамова).

В данном материале приводится анализ результатов лечения 35 больных диэнцефальной эпилепсией, которые страдали наиболее тяжелыми формами этого заболевания. Им было проведено систематическое лечение диэнцефальными смесями по методу клиники эпилепсии Ленинградского института им. В. М. Бехтерева.

Больные — 31 женщина и 4 мужчины по возрасту распределялись следующим образом: от 20 до 29 лет — 5 человек, от 30 до 39 лет — 17, от 40 до 49 лет — 7, и от 50 лет и старше — 6 больных. Длительность заболевания: до 5 лет — 20 человек, от 6 до 10 лет — 8, 11—20 лет — 4 и старше 20 лет — 3 человека. Сроки наблюдения: до 1 года — 11 человек, до 2 лет — 2, до 5 лет — 17 и до 10 лет — 5 человек.

В условиях клиники обследовано 11 больных, в стационаре — 20, амбулаторно — 4.

Все больные проходили детальное комплексное обследование у терапевта, невропатолога, окулиста, эндокринолога, психиатра и других специалистов с применением вспомогательных методов: краниографии, рентгеноскопии, электрокардиографии, а в условиях клиники электроэнцефалографии,

термометрии в 3 точках, определения 17-кетостероидов в моче, исследования основного обмена, белкового, минерального, углеводного и др.

Вероятным этиологическим моментом в возникновении диэнцефальной эпилепсии у 11 чел. был грипп, у 9 чел. — малярия, у 5 — черепно-мозговая травма, у 2 — ревматизм, у 2 — хронический тонзиллит, токсоплазмоз — у 2; у 4 — больных выяснить этиологию не удалось. Припадки возникали на фоне арахноидита, остаточных явлений перенесенного энцефалита.

Основным критерием в постановке диагноза служило наличие у всех больных своеобразных припадков вегетативно-сосудистого характера и данных всестороннего обследования. Приступы характеризовались внезапным возникновением или усилением головной боли, побледнением, а затем покраснением кожных покровов, появлением неприятных ощущений в груди, затрудненного дыхания, озноба с дрожью во всем теле, одновременно больных охватывал безотчетный страх смерти и тревоги. Припадок длился от 20 до 40 минут и заканчивался полиурией. Затем наступала сильная слабость, длившаяся от нескольких часов до двух дней. У трех больных во время припадка отмечалось кратковременное выключение сознания. Вне приступов у больных имели место гемодинамические нарушения типа преходящих гипотонических или гипертонических кризов.

У большинства больных, как правило, развивалась сенестоипохондрическая и астеноневротическая симптоматика.

Всем больным назначали патогенетически обоснованное лечение. Больные с токсоплазмозом получали повторные курсы хлорида и сульфамидов. При хроническом тонзиллите производилась санация миндалин. Больным с ревматизмом проводили курсы антибиотиков, салицилатов, гормонов, а больным с остаточными явлениями после перенесенной нейроинфекции (диэнцефалиты, арахноидиты после активной противовоспалительной терапии, дегидратации, рассасывающей терапии) давались ганглиоблокаторы, нейролептики, витамины, сердечные средства, повторные курсы АТФ и другие медикаменты, воздействующие на регуляцию нарушенного обмена. Широко использовалось физиотерапевтическое лечение: назальный электрофорез, диадинамические токи, грязевые воротники, радоновые ванны.

Приводим результаты этих лечебных мероприятий. Хороший эффект в виде полного прекращения припадков был получен у двух больных с токсоплазмозом, урежение припадков у 23. У 10 больных (у трех этиологическим фактором была малярия, у трех ревматическая нейроинфекция, у двух черепно-мозговая травма, у двух этиология не установлена), несмотря на активную терапию, улучшения не было.

С мая 1966 года всем больным с диэнцефальной эпилепсией мы начали проводить систематическое лечение указанным выше новым методом. Каждому больному составлялся план лечения на 2—3 года, в течение которого постепенно производилась замена одних смесей другими. В зависимости от тяжести течения заболевания и частоты припадков назначалась дозировка смесей. Урежение припадков и изменение их характера мы отмечали начиная с 1—2-недели. Они или прекращались или протекали в виде слабо выраженных вазо-вегетативных пароксизмов. Припадки прекратились полностью у трех больных, у 11 они стали очень редкими (3—4 в год). Четкое улучшение отмечено у 20 больных, ранее часто и длительно находившихся на больничном листе. В настоящее время все они работают по своей специальности. Не отмечено эффекта лишь у одной больной диэнцефальной эпилепсией, страдающей также рецидивирующей формой активного ревматизма.

Следует отметить, что в группе больных со значительным улучшением и полным прекращением припадков (14 чел.) преобладал молодой возраст (до 40 лет), а в группе с умеренным улучшением — более пожилой (свыше 40 лет).

Определенное значение имела тяжесть заболевания во второй группе, у которой до лечения в $\frac{2}{3}$ случаев припадки возникали до нескольких раз в неделю, а у первой в $\frac{1}{2}$ случаев 1—3 в месяц. Имеется некоторое отличие и по этиологическому фактору: в 1-й группе более частой причиной заболевания была гриппозная нейроинфекция и черепно-мозговая травма, а во 2-й — малярия.

На основании своих наблюдений мы можем сделать вывод, что длительное систематическое лечение больных диэнцефальной эпилепсией, по методу клиники эпилепсии института им. В. М. Бехтерева, имеет определенные преимущества по сравнению с ранее предложенными методиками. Этот метод оказался эффективным в самых упорных случаях, где неоднократные повторные курсы ранее применяемого лечения не принесли улучшения.

Для иллюстрации сказанного приводим три наблюдения.

Больная 3., 1925 года рождения. Наследственность здоровая. Росла крепким ребенком. В детстве перенесла корь, малярию, свинку, ангину. Закончила институт. Работала по специальности с большой нагрузкой, с ночными дежурствами. В 1961 году после рождения второго ребенка недосыпала, много работала, были неприятности в семье. После гриппа внезапно появились припадки, сопровождавшиеся тревогой, затрудненным дыханием, сердцебиением, болями в сердце, колебанием артериального давления, обильным диурезом в конце припадка. Такое состояние длилось 1—2 часа, сознание не теряла, но после припадка наступала сильная слабость. Приступы повторялись чаще вечером или ночью. Продолжала работать, но отмечала снижение настроения, тревогу. После повторного гриппа в 1965 году припадки участились. Неоднократно обследовалась и лечилась в клинике, длительно имела больничный лист.

При объективном обследовании обнаружена тахикардия, глухость тонов сердца, умеренное повышение артериального давления, повышена потливость и другие вегетативные расстройства.

Эмоционально лабильная, общий фон настроения понижен, фиксирована на своих ощущениях. В неврологическом статусе со стороны черепно-мозговых нервов патологии не выявлено, сухожильные рефлексы равномерно оживлены. На краниограммах явления умеренной гипертензии. Изменений на глазном дне нет. На электрокардиограмме умеренные дистрофические изменения в миокарде. В моче общее количество 17-кетостероидов — 8 мг. Дифениламиновая реакция — 0,2, в крови калия — 13,3 мг%, кальция 8,0 мг%, фосфора 5,1 мг%, холестерина 200 мг%, сахара — 93 мг%, сахарная кривая двугорбая.

Диагноз: диэнцефальная эпилепсия. Остаточные явления перенесенного диэнцефалита (малярийной или гриппозной этиологии), с астено-ипохондрическими реакциями.

В 1965 году больной проведено противовоспалительное и рассасывающее лечение с повторными курсами дегидратации и витаминов. Больная периодически получала также антигистаминные препараты, сердечные средства, АТФ. Но улучшение было незначительным. С мая 1966 года начато регулярное лечение диэнцефальными смесями. Уже к концу первого месяца состояние больной стало улучшаться, припадки прекратились, исчезла тревога, улучшился сон и аппетит. Одновременно больная получала метионин, витамины, АТФ, проводились курсы рассасывающей и стимулирующей кору мозга терапии. С осени 1966 года больная начала работать, окрепла физически, стала активной, жизнерадостной. Припадков нет.

Больная К., 1925 года рождения. Наследственность отягощена (отец и мать алкоголики). Воспитывалась у бабушки, росла слабым ребенком. В детстве перенесла корь, скарлатину, тяжелую малярию, часто болела ангиной. Закончила институт. Работала в районе по специальности с большой нагрузкой. Замуж не выходила.

В 1959 году после гриппа появились припадки, часто ночные, сопровождавшиеся неприятными ощущениями в животе или в груди, тахикардией, страхом смерти, обильным диурезом в конце припадка и последующей сильной общей слабостью. Припадки были редкими — 1 раз в месяц. Больная продолжала работать. После смерти родных через полгода припадки участились. При обследовании в терапевтическом отделении соматического заболевания не выявлено. Трудоспособность снизилась, часто была на больничном листе. В начале 1965 года в тяжелом состоянии была госпитализирована в тамбовскую больницу с ежедневными припадками, с мучительными сенестопатиями и выраженной астенизацией. Отмечено снижение настроения, тревога, безотчетные страхи.

При объективном обследовании выявлено нарушение сердечного ритма, повышение артериального давления до 140/90, учащение пульса до 120 ударов, повышенная потливость, сухожильные рефлексы оживлены.

На краниограммах явления умеренной гипертензии. Глазное дно нормально. ЭКГ — синусовая тахикардия, метаболические изменения в миокарде. Общее количество 17-кетостероидов — 20,0. Сахарная кривая двугорбая.

Диагноз: диэнцефальная эпилепсия с астено-ипохондрическими реакциями, остаточные явления перенесенного диэнцефалита (постгриппозного).

В течение трех месяцев проводилось лечение сердечными средствами, АТФ, транквилизаторами, ганглиоблокаторами, курсами дегидратации, витаминотерапии. Улучшение состояния было незначительное, но припадки стали реже — до двух в месяц.

С июня 1966 года начато регулярное лечение диэнцефальными смесями. Уже к концу 3—4-й недели заметно улучшилось состояние, перешла на прием смеси только на ночь. Одновременно продолжала прием витаминов, АТФ, сердечных средств. В течение 1967 года и в настоящее время чувствует себя хорошо, припадков нет.

В
цефал
щим
ные с
щую,
Тольк
жет

1. Да в
 2. Гра
 3. Ше
 4. Ка с
 5. Сол
 6. Гро
 7. Виш
 8. Вор
 9. Вор
- лепси
пато
ласт
М. «
1966,
1945
ными

В заключение следует сказать, что лечение больных диэнцефальной эпилепсией должно быть комплексным, включающим в себя систематическую противокризисную (диэнцефальные смеси, элениум, седуксен, напотон и т. д.), рассасывающую, дегидратационную противовоспалительную терапию. Только в этом случае, как показывают наши наблюдения, может быть обеспечена высокая эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давиденкова-Кулькова Е. Ф. — В кн.: Диэнцефальная эпилепсия, Л. Медгиз, 1962
 2. Гращенков Н. И. — В кн.: Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. М. Изд-во «Наука», 1964
 3. Шефер Д. Г. — В кн.: Диэнцефальные синдромы. М., Медгиз, 1962
 4. Кассиль Г. Н. — В сб. Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга, М. Изд. АН СССР, 1963, стр. 289—342
 5. Соловьева А. Д. — Физиология и патофизиология гипоталамуса. М. «Наука», стр. 54—61, 1966
 6. Громов С. А. — Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. М., 1966, в. 10, 1462
 7. Виш И. М. — Диэнцефальная вегетативная эпилепсия Пенфилда, М. 1945
 8. Воробьев С. П. — В кн.: Лечение эпилепсии, Л. «Медицина», 1965
 9. Воробьев С. П. — Схема лекарственного лечения больных различными клиническими формами эпилепсии. Методические указания, II, 1967
-

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИДАЗЫ ДЛЯ БОРЬБЫ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Р. Я. Вовин, Г. В. Ефремова

Отделение фармакологического изучения и лечения психозов (руководитель — проф. Т. Я. Хв и л и в и ц к и й) Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (директор — канд. мед. наук М. М. К а б а н о в)

Со времени введения нейропсихотропных средств в повседневную практику отношение к ним широких кругов врачей претерпело значительные изменения. Первоначальные восторги с течением времени сменились более осторожными оценками. В известной мере эту трансформацию взглядов обусловило появление все большего количества больных, резистентных к проводимой терапии. Особенно часто это явление обнаруживалось при длительном приеме нейролептических средств. Указанное обстоятельство привлекло внимание ряда исследователей как в нашей стране, так и за рубежом.

Подавляющее большинство предложенных различными авторами методов (пирогенная терапия, ЭСТ, инсулин, «зигзаги», обострение состояния с помощью антидепрессантов и пр.) заключается в попытках изменить общую (биологическую) активность больных, повышение которой, как предполагается, оказывает положительное воздействие на характер лекарственного влияния и приводит к той или иной степени регресса симптомов.

В настоящей работе показаны возможности использования для борьбы с терапевтической резистентностью лидазы. Предпосылками для выбора этого вещества в указанных целях послужили следующие данные. Лидаза — препарат, содержащий фермент гиалуронидазу, широко распространенный в тканях человеческого организма. Ее физиологическая роль заключается в специфическом гидролизе гиалуроновой кислоты, которая выполняет роль цементирующего агента,

«склеивая» отдельные тканевые элементы и клетки [1]. При воздействии гиалуронидазы вязкость этого «склеивающего вещества» снижается, в связи с чем повышается проницаемость межклеточных пространств. Таким образом, гиалуронидаза (лидаза) является одним из тех веществ, которые обеспечивают проявления, так называемого, фактора распространения [2—3] или фактора диффузии [4—5].

В последнее время гиалуронидазе отводится определенная роль в процессах, обеспечивающих ту или иную степень проницаемости гемато-энцефалического барьера [6]. По представлениям ряда авторов [7—15] ферментная система гиалуроно-вая кислота — гиалуронидаза, выполняя барьерные функции, играет важную роль в регуляции тканевой и сосудистой проницаемости. Келентей и Фельдеш [16] в опытах на кошках установили повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера при введении гиалуронидазы. Бейлер с соавторами [17], а также Горницкий и Боцкова [18] пришли к выводу, что введение гиалуронидазы повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера вследствие непосредственного влияния фермента на мукополисахаридный комплекс капиллярной стенки.

В соматической медицине спектр показаний для назначения препаратов, содержащих гиалуронидазу, довольно обширен. Они применяются для улучшения всасывания и проникновения в ткани различных лекарственных препаратов, для усиления эффекта при местном и проводниковом обезболивании, для ускорения рассасывания при склерозирующих и рубцующихся процессах и пр.

Применение лидазы в психиатрической практике было очень ограниченным. Целибеев и Чаргейшвили [19] использовали этот препарат с целью снижения терапевтической дозы инсулина при инсулиншоковой терапии, полагая, что лидаза (гиалуронидаза) способствует увеличению проницаемости стенок капилляров и стимулирует тем самым развитие отека мозга. Препарат лидаза безвреден — 500-кратная терапевтическая доза не вызывает токсических явлений [20]. Он не кумулируется в организме, выводится через 24—28 часов. В организм вводится в виде инъекций через день в дозе 64 ед. (перед употреблением растворяется в 1 мл 0,5% раствора новокаина).

Гиалуронидаза обычно не вызывает побочных эффектов. В качестве осложнений указывается на возможность возникновения аллергических проявлений, а также генерализации гнойных процессов [21]. При длительном применении гиалуронидазы в организме вырабатываются специфические антитела, которые могут полностью блокировать действие этого вещества.

Для нашего исследования были отобраны 23 больных шизофренией (21 мужчина и 2 женщины), которые длительное время, не менее одного года, лечились различными нейропсихотропными средствами без какого-либо эффекта. Психопатологическая симптоматика у этих больных отличалась выраженной стабильностью и устойчиво сохранялась, несмотря на применение наиболее активных антипсихотических средств и использование их максимальных дозировок. Длительность, заболевания: до 1 года — 2, от 1 до 2 лет — 3, от 3 до 5 лет — 7, от 6 до 10 — 7 и свыше 10 лет — 4 больных. Распределение по синдромам представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по синдромам и эффективности лечения

Клинические синдромы	Всего больных	Улучшение	Без эффекта
Параноидный	14	6	8
Апато-абулический	7	6	1
Гебефренный	1	1	—
Маниакальный	1	1	—
Всего	23	14	9

Препарат лидаза назначался больным в соответствии с общепринятой, описанной выше, методикой. При этом продолжалась начатая ранее, терапия нейропсихотропными средствами. Каждый больной получил не менее 10 инъекций (максимально 15) лидазы. Дозы нейропсихотропных веществ в течение всего периода лечения лидазой не менялись. Помимо регистрации изменений в клинической картине 17 больным перед назначением лидазы и после окончания курса был проделан ряд исследований, направленных на определение состояния биологической реактивности организма. Комплекс показателей реактивности состоял из четырех тестов: кожная проба с аппликацией смеси хлораформ-спирт по методу Розенталя [22], кожная проба с аппликацией растворов фенола в спирте в различных концентрациях по видоизмененному методу Ведрова-Долгова [22], лейкоцитарная реакция на введение питуитрина «Р» (22) и внутрикожная проба с гистамином (по Леблану и Каптагелю) [23, 24]. Полученные данные были обработаны на статистическую достоверность с использованием критерия Фишера.

Результаты применения лидазы оказались следующими. Из 23 больных 14 дали улучшение в психическом состоянии (см. табл. 1). Регресс клинической картины не имел каких-либо принципиальных отличий от того, который обычно на-

блюдается при применении психотропных средств и характеризовался у отдельных больных теми особенностями, которые полностью зависели от структуры синдрома. Ни в одном случае не было получено полного выхода из психотического состояния, наблюдалась лишь та или иная степень редукции психопатологической симптоматики. Те больные, которые выявили незначительное улучшение в общей картине заболевания или регресс симптомов оказался порционным и касался исключительно лишь отдельных не стержневых симптомов или он оказался кратковременным, были отнесены к группе «без эффекта».

Следует отметить, что в сущности, состояние улучшения наблюдалось у всех, за исключением 2, больных. Однако это улучшение, возникавшее после 3—4 инъекций, удержалось у 7 больных на протяжении 7—10 дней, после чего больные вновь возвратились к исходному состоянию, несмотря на продолжающееся введение лидазы. Столь кратковременный эффект можно было объяснить повышенной способностью у этих больных к выработке специфических антител к лидазе.

Представляет интерес тот факт, что состояние улучшения в большинстве случаев возникло в пределах первых четырех инъекций (см. табл. 2) и продолжение введения лидазы не

Таблица 2

Распределение больных по времени наступления улучшения

Клинические синдромы	Инъекции							Всего больных
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	10-я	
Параноидный	1	1	1	2	—	—	1	6
Апато-абулический	—	2	—	3	1	—	—	6
Гебефренный	—	—	1	—	—	—	—	1
Миниакальный	—	—	—	—	—	1	—	1
Всего	1	3	2	5	1	1	1	14

вызывало дальнейшего регресса симптомов. Для объяснения этого обстоятельства могут быть использованы данные Ромель [25] и Притчина [26] которые показали, что терапевтическая резистентность в большой степени связана со снижением проницаемости гемато-энцефалического барьера. В таком случае весьма вероятно предположение, что введение лидазы, обеспечив улучшение проницаемости гемато-энцефалического барьера, позволило реализовать объем влияния нейропсихотропных веществ, на которые они были способны у каждого

конкретного больного в применяемых дозировках. Наряду с этим, имеется одно обстоятельство, которое вступает в противоречие с указанной выше гипотезой. Если признать, что механизм действия гиалуронидазы исчерпывается влиянием на проницаемость гемато-энцефалического барьера, обеспечивая тем самым поступление в ткани мозга большего количества психотропных веществ, то становится непонятным, почему не наблюдалось увеличения числа и нарастания симптомов побочного действия и в первую очередь псевдопаркинсонических феноменов. Отсюда следует, что более вероятным является предположение о многогранном и неоднозначном влиянии этого фермента на организм.

Наши данные, полученные при постановке тестов на состояние реактивности, свидетельствуют о благоприятном воздействии и на эту сторону жизнедеятельности организма. Ниже они приводятся в обобщенном виде, т. к. практическая направленность настоящей работы не требует детального обсуждения этих результатов. Оказалось, что введение лидазы повышает уровень реактивности по показателям поставленных тестов в большей степени в группе больных, давших улучшение состояния.

Статистически достоверная разница по стандартным отклонениям (дисперсиям) обнаруживается в группе с улучшением по трем тестам: проба с гистамином, лейкоцитарная реакция на введение питуитрина «Р» и проба Розенталя (болевое время). Больные, не давшие эффекта, имели статистически достоверную разницу между показателями, полученными до курса и после курса лидазы, только при постановке пробы с гистамином и при пробе Розенталя (болевое время).

Заключение

Препарат гиалуронидазы — лидаза, может быть рекомендован как средство для борьбы с терапевтической резистентностью у больных шизофренией. Механизм ее действия не ограничивается увеличением проницаемости гемато-энцефалического барьера, а включает и другие компоненты, в частности увеличение уровня общей реактивности. Применение ее не вызывает токсических проявлений и каких-либо существенных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meyer K., Palmer J. — J. Biol. Chem. 1936, 114, 689
2. Duran-Reynals F. — C. r. Soc. biol., 1928, 99, 6
3. Duran-Reynals F. — Science, 1936, 83, 236
4. Mc-Clean D. — J. Path. Bact., 1930, 33, 1045
5. Mc-Clean D. — Ibid., 1931, 34, 459

6. Кассиль Г. Н. — Гемато-энцефалический барьер, М., 1963, 325
 7. Смирнова-Замкова А. И. — Архив патологии, 1946, 3, 5—6, 3
 8. Смирнова Л. Г. — Успехи современной биохимии, 1947, 1, 302
 9. Смирнова Л. Г. — Клинич. медицина, 1957, 35, 6, 22
 10. Могильницкий Б. Н., Шехонин В. П. — Вопр. проницаемости кровеносных капилляров в патологии, 1949, 1, 25
 11. Бычков С. М. — Успехи соврем. биологии, 1949, 27, 3, 479
 12. Динабург А. Д. — Арх. патологии, 1946, 1—2, 65
 13. Динабург А. Д. — Вопр. нейрохирургии, 1956, 2, 2, 12
 14. Киселев П. Н. — Влияние рентгеновских лучей на проницаемость и барьерные функции тканей. Дисс. М., 1951
 15. Конникова А. С. — В кн.: Борьба с силикозом, 1955, 2, 297
 16. Kelentei B., Földes J. — Acta physiol. Acad. scient. hung., 1954, 6, 4, 432
 17. Beiler J. M., Brendel R., Martin G. I. — J. Pharmacol. and Exp. Therap., 1956, 118, 4, 415
 18. Gornicki B., Boczkowa K. — Paediatrica, 1960, 15, 135
 19. Целибеев Б. А., Чаргейшвили Ю. П. — Труды Моск. Института психиатрии, 1965, 44, 421
 20. Нещеретова С. В. — Врачебное дело, 1963, 12, 25
 21. Клиническая ферментология. Варшава, 1966, 477
 22. Магидзон М. Д. — Некоторые особенности неспецифической реактивности организма при шизофрении в процессе аминотиотерапии. Канд. дисс. М., 1968
 23. Leblanc J., Lemieux L. — Med. Exp. 1961, 4, 214
 24. Koptägel G. — Arch. Psychiat. Nervenkr. 1967, 209, 138
 25. Ромель Т. Э. — Состояние проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных шизофренией. Автореф. дисс. М., 1962
 26. Притчин П. К. — Особенности проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных шизофренией и некоторыми другими заболеваниями. Автореф. дисс. Куйбышев, 1965
-

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие	3
Хвиливицкий Т. Я. — Некоторые вопросы теории и практика лечебного применения нейропсихотропных средств	5

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Нуллер Ю. Л. — Терапевтическая эффективность антидепрессантов и клинические методы ее оценки	65
Смулевич А. Б., Волкова Р. П. — Терапия депрессивных состояний препаратом «новерил»	88
Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. — Профили терапевтического действия антидепрессантов новерила и анафранила и их сравнительная оценка	95
Михаленко И. Н. — Клиническое испытание траусабуна (мелитрацена)	105
Михаленко И. Н. — Применение инсидона при лечении депрессивных состояний	111
Хвиливицкий Т. Я., Анфиногенов В. Т. — Опыт применения мелипрамина для лечения больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения, сопровождающихся психическими изменениями	117
Бейдер С. И. — Применение хлорацизина при болевом синдроме поясничного отдела позвоночника	134

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ и КОРРЕКТОРЫ

Хвиливицкий Т. Я., Слуцкина П. И. — Опыт лечебного применения навана в психиатрической клинике	143
Вовин Р. Я., Рабинович М. М. — Опыт применения лиогена в психиатрической практике	155
Вовин Р. Я., Вовина Е. Н. — Об особенностях применения препарата лиоген, обладающего продленным действием	166
Вовин Р. Я., Браверман А. Б., Костилова Л. Ф. — Опыт клинического применения триседила	175
Авдонина Н. А., Борисова А. С., Никольская Л. Д. — О результатах лечения фенибутом некоторых форм психических заболеваний	184
Бондарев Р. П., Зубарев Ю. Г. — Опыт применения фенибута (фенигамы) для лечения некоторых психотических состояний у больных позднего возраста	188
Анисимова М. В. — Опыт применения фенибута для потенцирования действия нейролептиков в борьбе с возбуждением и бессонницей у больных гериатрического отделения	198
Гуманова Т. П., Степанова Т. П. — О лечении фенибутом некоторых невропсихических заболеваний у детей	204
Каганова Э. Д., Чернопольская А. Ф. — Первый опыт применения фенибута при некоторых нервных заболеваниях у детей	209
Воловик В. М., Михаленко И. Н., Немчин Т. А. — К клинической характеристике тералена	217
Балунов О. А., Брамсон А. А., Рабинович М. М. — О некоторых осложнениях при лечении элениумом	227
Бажин Е. Ф., Ерышев О. Ф. — О реакциях экзогенного типа, возникающих при лечении артаном (циклодолом)	233

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

<i>Каубиш В. К., Салдина Л. П.</i> — К вопросу о лечении тегретолом эпилепсии у детей и подростков	243
<i>Вовченко А. Е., Морозов В. И.</i> — Исследование терапевтического действия тегретола у больных эпилепсией	251
<i>Морозов В. И.</i> — Лечение бессудорожных форм эпилепсии морфолепом и пикнолепсином	258

ПРИМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

<i>Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л.</i> — Профилактика углекислым литием приступов маниакально-депрессивного психоза (опыт амбулаторного применения)	265
<i>Хвиливицкий Т. Я.</i> — Дальнейшие наблюдения за лечебным действием мочевины на некоторых душевнобольных	280
<i>Бажин Е. Ф., Рафалович Э. Г.</i> — Опыт дифференцированного применения атропиношоковой терапии	294
<i>Воробьев С. П., Громов С. А., Дамова Р. Ф.</i> — Эффективность диэнцефальных лекарственных смесей, элениума и дуксена в лечении диэнцефальной эпилепсии	302
<i>Вовин Р. Я., Ефремова Г. В.</i> — Использование лидазы для борьбы с терапевтической резистентностью у больных шизофренией	308

CONTENTS

Preface	3
<i>Khvilivitskiy T. Y.</i> — Some problems of the theory and practice of the therapeutic application of neuropsychotropic drugs	5

ANTIDEPRESSANTS

<i>Nuller Y. L.</i> — Therapeutic efficiency of antidepressants and clinical methods of its estimation	65
<i>Smulevich A. B. and Volkova R. P.</i> — Therapy of depressive states with the "noveril" preparation	88
<i>Mikhalenko I. N. and Nuller Y. L.</i> — Profiles of the therapeutic effect of the antidepressants "noveril" and "anafranil" and their comparative estimation	95
<i>Mikhalenko I. N.</i> — Clinical trial of trauasabun (melitracen)	105
<i>Mikhalenko I. N.</i> — Application of incidon in the treatment of depressive states	111
<i>Khvilivitskiy T. Y. and Anfinogenov V. T.</i> — An experience of melipramin application in the treatment of patients with after-effects of acute disorders in cerebral circulation accompanied by psychic changes	117
<i>Beider S. I.</i> — Application of chloracezin in the pain syndrome of the lumbar spine	134

TRANQUILLISERS AND CORRECTORS

<i>Khvilivitskiy T. Y. and Slutskina P. I.</i> — An experience in the therapeutic application of navan in the psychiatric clinic	143
<i>Vovin R. Y. and Rabinovich M. M.</i> — An experience of lyogen application in the psychiatric practice	155

<i>Vovin R. Y. and Vovina E. N.</i> — On the peculiarities of the application of the lyogen preparation with prolonged activity	166
<i>Vovin R. Y., Braverman A. B. and Kostikova L. F.</i> — An attempt of the clinical application of tricedil	175
<i>Avdonina N. A., Borisova L. S. and Nikolskaya L. D.</i> — About the results of phenibut therapy for some forms of mental diseases	184
<i>Bondarev R. P. and Zubarev Y. G.</i> — An attempt of the application of phenibut (phenigama) in the treatment of some psychotic states in elderly patients	188
<i>Anisimova M. V.</i> — An attempt of the application of phenibut for the potentiation of the activity of neuroleptics in the efforts against excitation and insomnia in cases of the geriatric age	198
<i>Gumanova T. P. and Stepanova T. P.</i> — On the phenibut treatment for some neuropsychic diseases in children	204
<i>Kaganova E. D. and Chernopolskaya A. F.</i> — A first attempt of phenibut treatment for some nervous diseases in children	209
<i>Volovik V. M., Mikhaleiko I. N. and Nemchin T. A.</i> — Concerning the clinical characteristic of theralen	217
<i>Balunov O. A., Bramson A. A. and Rabinovich M. M.</i> — On some complications in elenium treatment	227
<i>Bazhin E. F. and Eryshev O. F.</i> — On exogenetic reactions arising in the treatment with artan (cyclodol)	233

ANTIEPILEPTIC DRUGS

<i>Kaubish V. K. and Saldina L. P.</i> — On the problem of the grethol treatment for epilepsy in children and adolescents	243
<i>Vovchenko A. E. and Morozov V. I.</i> — A study of the therapeutic effect of the grethol in epileptic patients	251
<i>Morozov V. I.</i> — Treatment of non-convulsive forms of epilepsy with morpholep and pyknolepsin	258

THE USE OF SOME NEW THERAPEUTIC METHODS

<i>Mikhaleiko N. I. and Nuller Y. L.</i> — Prophylaxis of attacks of manic-depressive psychosis with lithium carbonate	265
<i>Khvilivitskiy T. Y.</i> — Further observations of the therapeutic effect of urea in some mental patients	280
<i>Bazhin E. F. and Rafalovich E. G.</i> — An experience in differentiated application of atropine shock therapy	294
<i>Vorobyov S. P., Gromov S. A. and Damova R. F.</i> — Efficiency of diencephalic drug mixtures, elenium and duxen, in the treatment of diencephalic epilepsy	302
<i>Vovin R. Y. and Efremova G. V.</i> — Employment of lydaza against therapeutic resistency in schizophrenic cases	308

М-29397 Сдано в набор 29/XII 1969 г. Подписано к печати 25/VI 1970 г.
 Формат бумаги 60×90^{1/16}=9,875 бум. л. Печ. л. 19,75. Уч.-изд. л. 21,75.
 Тираж 2000 экз. Цена 2 р. 30 к. Заказ № 448.

Ордена Трудового Красного Знамени
 Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой Главполиграфпрома
 Комитета по печати при Совете Министров СССР. Измайловский проспект, 29.

plication 166
ot of the 175
e results 184
ation of 188
states in 198
for the 204
nst exci- 209
ment for 217
phenibut 227
ning the 233
e compli-
rising in

thol treat- 243
atic effect 251
epsey with 258

ODS

of manic- 265
e effect of 280
ated appli- 294
y of dien- 302
nt of dien-
ainst thera- 308

и 25/VI 1970 г.
ч.-изд. л. 21,75.
448.

полиграфпрома
й проспект, 29.

25.306

В КНИЖКЕ ПСАНЧЕВЫХ И ПЕРВЫХ ЗАБОТЛИВЫХ
СОВЕТНИКОВ ОТЕЦОВ СРЕДСТВА